



Anna Loenenbach¹ · S. Dudareva-Vizule¹ · S. Buder² · A. Sailer¹ · P.K. Kohl² · V. Bremer¹

¹ Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

² Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

Die deutsche Laborlandschaft zu Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei *Neisseria gonorrhoeae*

Bei Gonorrhö (GO) handelt es sich um eine Infektionskrankheit mit teilweise schwerwiegenden Folgen sowohl auf individueller als auch auf Public-Health-Ebene [1–5]. Infektionen mit dem Erreger *Neisseria gonorrhoeae* (NG) äußern sich unter anderem als Urethritis oder Zervizitis und können vor allem hinsichtlich der reproduktiven Gesundheit schwerwiegende Folgen haben [1]. Gleichzeitig birgt die Infektion mit NG auch eine erhöhte Gefahr für eine Ansteckung mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI), wie zum Beispiel mit HIV oder Chlamydien [2, 6].

Nach Schätzungen der WHO stellt GO eine der häufigsten STIs der Welt dar. NG-Infektionen sind für jährlich circa 106 Mio. der geschätzten 498 Mio. neuen Fälle von heilbaren STIs verantwortlich [2–4]. Für Deutschland steht aufgrund der fehlenden Meldepflicht im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) nur für das Bundesland Sachsen eine Labor-meldepflicht mit Informationen zur Verbreitung von NG-Infektionen zur Verfügung. Hier zeigte sich in den letzten 10 Jahren ein Anstieg von 297 auf 735 gemeldete Fälle pro Jahr [7, 8]. Dieser Anstieg kann außer auf eine zunehmende Zahl an NG-Infektionen auch auf weitere Faktoren, wie verbesserte Diagnostikmethoden und vermehrte Testungen, zurückgeführt werden.

In der NG-Diagnostik verbreitet sich aktuell zunehmend der Nukleinsäureamplifikationstest (NAT) [9–11]. In den letzten Jahren zeigte sich insbesondere in

den USA und England, dass der NAT den kulturellen Nachweis aus der NG-Routinediagnostik aufgrund seiner hohen Sensitivität sowie einfacheren Durchführung verdrängt [9]. Im Rahmen einer NG-Diagnostik bietet momentan jedoch lediglich der kulturelle Nachweis die Möglichkeit für eine zusätzliche Antibiogrammerstellung [9, 12, 13]. Das European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC) wies auch für Europa auf die zunehmende Verbreitung des NATs und den damit einhergehenden, zunehmenden Verlust der Möglichkeit für eine direkte Antibiotikaresistenztestung hin [12].

Zur Therapie einer GO ist die Anwendung von Antibiotika erforderlich. In den letzten Jahren galten Breitspektrum-Cephalosporine der dritten Generation als letzte Mittel in der Behandlung einer NG-Infektion [14, 15]. In jüngster Zeit wurden in Japan, Australien, Kanada, Südafrika und in einigen europäischen Ländern wie England, Frankreich, Spanien, Österreich und Schweden zunehmende Resistenzentwicklungen gegen Cefixim beobachtet [11, 16–23]. Auch bei der GO-Behandlung mit Ceftriaxon fanden sich in den letzten Jahren vermehrt Einzelfallberichte über ein Therapieversagen, wie beispielsweise in Australien, Japan, Slowenien und Schweden [23–27]. Studien des Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) aus England zeigen zusätzlich, dass sich die Verbreitungen von Antibiotikaresistenzen bei NG-Infektionen je nach Risikogruppe unterscheiden [28].

In Deutschland gibt es neben regional begrenzten Studien [29–33] die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI). Die ARS umfasst neben anderen Antibiotikaresistenzen auch Daten zu NG [34], diese sind jedoch bisher noch nicht publiziert. Darüber hinaus führt das Konsiliarlabor für Gonokokken seit einigen Jahren eine Isolatsammlung zu NG-Resistenzen durch, deren Ergebnisse an das europäische Gonokokken-Resistenz-Programm EURO-GASP weitergeleitet werden. So wurden vom Konsiliarlabor für Gonokokken auch in Deutschland Resistenzen gegen die beiden Cephalosporine der 3. Generation beobachtet [35, 36].

Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bewerteten resistente NG neben Carbenem-resistenten Enterobakterien und *Clostridium difficile* als einen der aktuell dringlichsten multiresistenten Erreger und fordern weltweite Reaktionen auf die damit einhergehenden Herausforderungen hinsichtlich Prävention, Diagnostik und Therapie von GO [5]. Qualitativ und quantitativ hochwertige Surveillance-Programme zu Antibiotikaresistenzen bei NG, beispielsweise mittels einheitlicher Resistenztestungsmethoden und Abbestandards sowie repräsentativer Abdeckung der erhobenen Daten, sind daher von hoher Public-Health-Relevanz [14, 20] und sollten die von den Laboren jeweils unterschiedlich angewendeten Diagnostikmethoden beachten [37, 38].

Um der vielfachen Forderung z. B. von WHO [22] und ECDC [12] nach Stärkung der Laborkapazitäten zum kulturellen Nachweis sowie zur Resistenztestung und somit der Surveillance-Systeme zu Antibiotikaresistenzen bei NG-Infektionen nachzugehen und ein solches Labor-Netzwerk auch in Deutschland aufzubauen, hat das RKI in enger Zusammenarbeit mit dem Konsiliarlabor für Gonokokken das Gonokokken-Resistenz-Netzwerk (GORENET) gegründet [39]. Ein Ziel von GORENET war die Verbesserung der Qualität von Diagnostikmethoden und Resistenztestungen. Hierzu wurden neben der Erhebung aktueller Testmethoden einheitliche Antibiotika-Testpanels und Ablesestandards sowie ein Qualitätsabgleich durch eine erneute Testung der gesammelten NG-Isolate im Konsiliarlabor umgesetzt. GORENET hat zusätzlich das Ziel, die bestehende Surveillance des Konsiliarlabors mithilfe der Ausweitung des Gonokokken-Resistenz-Netzwerks zu stärken.

Im Rahmen der ersten Phase von GORENET sollten zunächst bisher fehlende Daten zur deutschen Laborlandschaft mit Blick auf die Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei NG-Infektionen generiert werden. Ziel der Erhebung war die Beantwortung der Frage, wie deutsche Labore hinsichtlich ihrer Diagnostikmethoden, Antibiotikaresistenztestungen und Qualitätsstandards bei NG zu charakterisieren sind.

Methoden

Zwischen Juni und August 2013 wurde eine Querschnittserhebung zur Sammlung von Basisdaten aktueller Laborkapazitäten hinsichtlich Diagnostikmethoden und Antibiotikaresistenztestungen von NG sowie der Einhaltung beziehungsweise Umsetzung von Qualitätsstandards in Laboren in Deutschland durchgeführt. Zur Identifizierung der Labore mit NG-Diagnostik wurden möglichst alle mikrobiologisch diagnostisch-tätigen Labore eingeladen, an der freiwilligen Befragung teilzunehmen. Die Laborliste wurde auf Basis einer Adressdatenbank generiert, die bereits bei vorherigen Laborbefragungen des RKIs erstellt und mithilfe einer Internet-Recherche aktualisiert wurde. Die Da-

tenerhebung wurde anhand eines elektronischen Fragebogens mit VOXCO Command Center 3 (CC3) durchgeführt.

Im Fragebogen wurde bei den Laboren erfragt, ob sie eine NG-Diagnostik anbieten sowie seit wann sie diese durchführen. Es wurden Laborangaben, wie beispielsweise die Labororganisation (in privater Hand, an einem Krankenhaus der Maximalversorgung, an einem sonstigen Krankenhaus, Teil des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), anderweitig organisiert) sowie eine Akkreditierung und Zertifizierung abgefragt. Des Weiteren wurden aktuelle Daten, wie die NG-Probenherkunft (Klinik, Praxis, Gesundheitsamt, sonstige Herkunft) und Fachrichtung der Probenherkunft sowie der Einzugsbereich und die Spezifizierung der Bundesländer hinsichtlich der geografischen Abdeckung abgefragt. Zusätzlich wurde das Probenaufkommen anhand der Anzahl (insgesamt und unter Männern) der (positiv) untersuchten NG-Proben pro Quartal (PpQ) erfragt. Bezüglich der Diagnostikmethoden wurde die Art (mikroskopische Untersuchung von Abstrichmaterial, kultureller Nachweis, Nukleinsäurenachweis (NAT), Gensondentest oder andere Methoden) und Häufigkeit der durchgeführten NG-Testungen sowie die Bedingungen der Isolate-Anzucht (verwendeten Kultivierungs-Medien, Temperatur, CO₂-Spannung, Zeitraum zur Ablese) sowie Verfahren zur Identifikation ermittelt. Fragen nach den Antibiotikaresistenztestungen umfassten die Methodik der Resistenztestung (Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Dilutionsverfahren, Agardiffusionsmethode, Gradientendiffusionsmethode (E-Test) oder automatisierte Verfahren), die getesteten Antibiotika und beobachtete Resistenzen sowie die Ablesestandards (EUCAST, CLSI, DIN-Norm oder sonstige) und Gründe für die Antibiotikaresistenztestung. Darüber hinaus wurde die Bereitschaft zur Teilnahme am Labor-Netzwerk sowie an der Daten- und Isolatensammlung für die zweite Phase von GORENET erfragt. Falls den Laboren zur Beantwortung einzelner Fragen keine genauen Informationen zur Verfügung standen, wurden sie aufgefordert, ggf. auch Schätzwerte einzutragen. Dies betraf folgende Fragen: Anzahl der untersuchten Proben pro Quartal (in-

kl. Anzahl der Proben von Männern, der positiven Proben und der positiven Proben von Männern); Anteil der jeweils verwendeten Testmethoden; Anteil der Proben aus jeweiligen Einrichtungen; Anteil der Proben aus jeweiligen Bundesländern; Transportzeit der Isolate.

Die Auswertung des elektronischen Fragebogens wurde mithilfe der Datenanalyse-Software STATA 12 durchgeführt. Es erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse und Auswertung der gewonnenen Daten. Um den Einfluss bestimmter Variablen (Laborgröße, Labororganisation, Methoden der Antibiotikaresistenztestung, Spezialisierung der Einrichtungen der Probenherkunft sowie vorhandene Akkreditierungen) auf das Outcome „beobachtete Resistenzen“ zu untersuchen, wurde zusätzlich eine binäre logistische Regression für die Berechnung von Odds Ratios zusammen mit den 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) durchgeführt. In das logistische Modell wurden jene Variablen genommen, die in der univariablen Analyse einen p -Wert $< 0,1$ aufwiesen. Das Modell wurde durch eine manuelle vorwärts gerichtete stufenweise Auswahl gebildet. Für den Vergleich der verschiedenen Modelle wurde ein Likelihood-Quotienten-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf einen p -Wert $< 0,05$ gesetzt.

Zur Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Qualität der Diagnostikmethoden wurde die deutsche Leitlinie Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten zu Grunde gelegt [15].

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 1271 Labore per Mail zu einer freiwilligen Teilnahme an der Erhebung eingeladen. Mit einer Responserate von 41 % reagierten 521 der angeschriebenen Einrichtungen und beantworteten die Frage nach der Durchführung einer NG-Diagnostik.

Laborangaben und Probenaufkommen

188 (36,1 %) der 521 an der Erhebung teilgenommenen Labore gaben an, eine NG-Diagnostik durchzuführen (■ **Abb. 1**). Etwa ein Viertel dieser Labore (24,6 %) führten

A. Loenenbach · S. Dudareva-Vizule · S. Buder · A. Sailer · P.K. Kohl · V. Bremer

Die deutsche Laborlandschaft zu Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei *Neisseria gonorrhoeae***Zusammenfassung**

Weltweit sind zunehmende Antibiotikaresistenzen (AMR) bei Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* (NG) zu beobachten. Aufgrund der fehlenden Meldepflicht in Deutschland stehen kaum epidemiologische und bevölkerungsbezogene Daten zur Verbreitung von NG-Infektionen und deren AMR zur Verfügung. Ziel der hier vorgestellten Erhebung war die Erfassung der NG-Diagnostikmethoden und AMR-Testungen von Laboren in Deutschland. Zwischen Juni und August 2013 wurde eine Querschnitterhebung in Deutschland über einen Online-Fragebogen durchgeführt. Labore mit NG-Diagnostik wurden identifiziert, um sie hinsichtlich der Diagnostikmethoden, des Probenumfangs, der getesteten Antibiotika, der beob-

achteten AMR sowie mit Blick auf allgemeine Laborangaben zu charakterisieren. Insgesamt führten 188 von 521 teilnehmenden Laboren eine NG-Diagnostik durch. Ihre Angaben waren somit Grundlage für die weiteren statistischen Auswertungen. 92,6% der Labore führten einen Kulturnachweis durch. Im Median wurden 60 Proben pro Quartal (PpQ) (IQR 15–270) getestet. Der Positivenanteil unter Männern lag bei 4,1% sowie 6,9%. Die Mehrzahl (82,1%) der 151 Labore mit Kulturnachweis führte eine AMR-Testung durch. Die hier am häufigsten getesteten Antibiotika waren Ciprofloxacin (94,8%), Penicillin (93,1%), Doxycyclin (70,0%) und Ceftriaxon (67,2%). Die Antibiotika gegen die am häufigsten jemals Resistenzen beobachtet wur-

den waren Ciprofloxacin (87,1%), Penicillin (78,3%), Doxycyclin (56,6%) und Azithromycin (35,1%; alle Angaben als Prozentsatz der Labore). Es wurden unterschiedliche AMR-Ablesestandards verwendet. Die weltweite Resistenzentwicklung weist darauf hin, dass eine regelmäßige Überwachung von AMR bei NG-Infektionen erforderlich ist. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten zur deutschen Laborlandschaft bei der NG-Diagnostik bieten hierfür eine wichtige Voraussetzung.

Schlüsselwörter

Neisseria gonorrhoeae · Sexuell übertragbare Infektionen · Diagnostikmethoden · Antibiotikaresistenz · Resistenztestung

Laboratory practices: diagnostics and antibiotics resistance testing of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany**Abstract**

Recent years have seen a world-wide increase in antimicrobial resistance (AMR) in cases of infection with *Neisseria gonorrhoeae* (NG). NG infection is not notifiable in Germany and there is a lack of information available about the spread and AMR of NG infections. The objective of the study was to provide information on diagnostic methods and AMR testing in cases of NG infections in German laboratories. A cross-sectional survey was undertaken in Germany between June and August 2013 using an online questionnaire. Laboratories performing NG diagnostics were identified and described with regard to the diagnostic methods used, the number of tests performed, the antibiotics tested and the

AMR observed, in addition to general laboratory information. In total, 188 of the 521 participating laboratories performed NG diagnostics; these were included in the further statistical analysis. 92.6% of the 188 laboratories performed culture. A median of 60 (IQR 15–270) samples per quarter (SPQ) were tested, with an overall positivity rate of 4.1 and 6.9% among men. Most (82.1%) of the 151 laboratories performing NG culture tested for AMR as well. The most frequently tested antibiotics were ciprofloxacin (94.8%), penicillin (93.1%), doxycycline (70.0%) and ceftriaxone (67.2%). The most frequently observed AMR ever were those against ciprofloxacin (87.1%), penicillin (78.3%), doxycy-

cline (56.6%) and azithromycin (35.1%; all percentages refer to laboratories). The laboratories used different standards regarding susceptibility criteria. The emergence and spread of AMR shows that it is crucial to assess and monitor the scope and trends of multidrug-resistant gonorrhoea. The data collected on diagnostic methods and AMR testing in cases of NG infections in German laboratories constitute an important basis for future monitoring.

Keywords

Neisseria gonorrhoeae · Sexually transmitted infections · Antimicrobial resistance · Diagnostic methods · Resistance testing

sie seit mindestens 35 Jahren (vor 1979) durch.

Die 188 Labore mit NG-Diagnostik waren zumeist private Labore (54,1%). Daneben waren 39,0% der Labore an einem Krankenhaus angesiedelt. Diese untergliederten sich in Labore an Krankenhäusern der Maximalversorgung (22,6%) und in Labore an sonstigen Krankenhäusern (16,4%). Weitere 6,3% der Labore gaben an, Teil des ÖGD zu sein. Ein weiteres Labor gab an, anderweitig organisiert zu sein (■ Tab. 1).

Eine Akkreditierung wiesen insgesamt 55,4% der Labore auf (■ Tab. 1). Es zeigte sich, dass vorrangig private Labore über eine Akkreditierung verfügten (75,6%). Im Mittel lag den Laboren seit 2005 eine Akkreditierung vor. 19,2% der Labore verfügten über eine Zertifizierung.

Die Anzahl der getesteten NG-Proben pro Labor variierte von einem Minimum von 1 PpQ bis zu 5450 PpQ. Im Median wurden 60 PpQ auf NG getestet (Interquartilsabstand [IQR] 15–270). Von den Laboren wurde angegeben, in der Summe 34.397 PpQ zu testen. Der Anteil der von

Männern stammenden Proben lag nach Angaben der Labore bei 42,0%.

Der größte Teil (84,2%) des gesamten Probenaufkommens wurde von privaten Laboren abgedeckt. Die restlichen Proben wurden mit 9,8% von Laboren aus dem ÖGD und mit 6,0% von Laboren an Krankenhäusern abgedeckt. So testeten private Labore im Median 200 PpQ (IQR 50–550) und Labore aus dem ÖGD im Median 112 PpQ (IQR 45–790), während Krankenhauslabore im Median nur 25 PpQ (IQR 5–60) testeten (p -Wert < 0,01). Krankenhäuser der Maximalver-

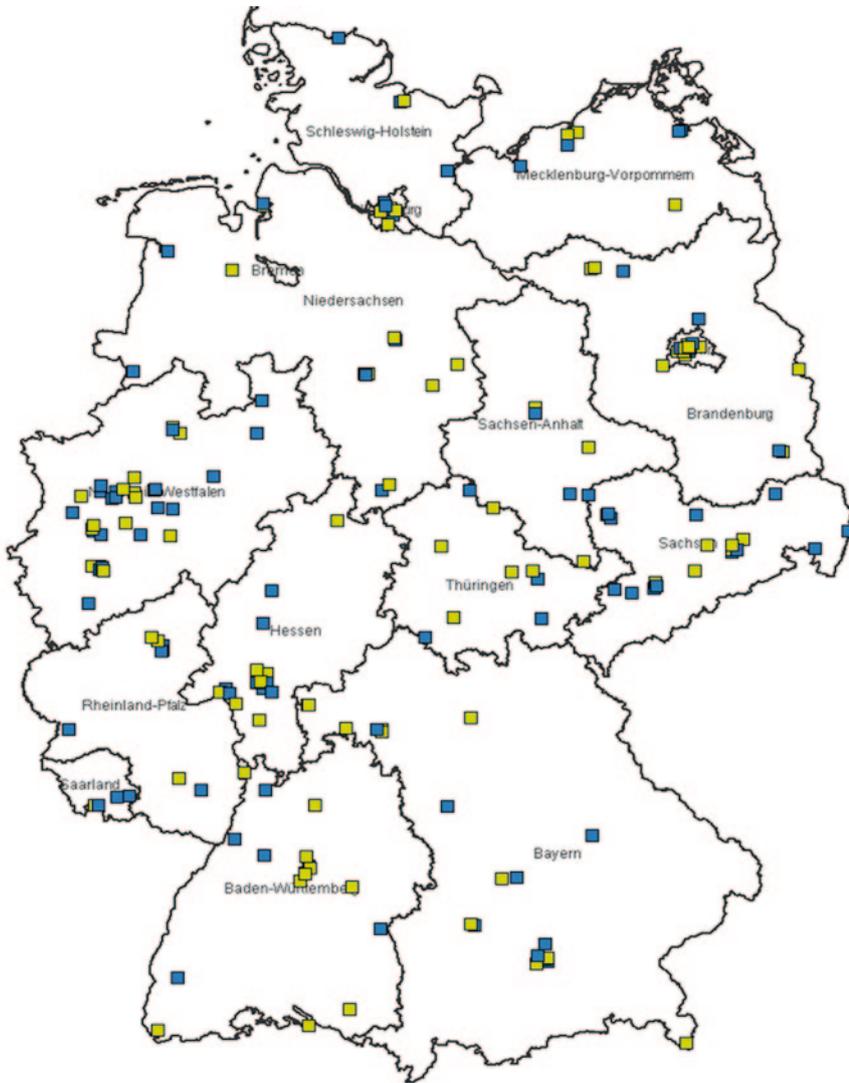


Abb. 1 ▲ Räumliche Verteilung der teilnehmenden Labore mit NG-Diagnostik nach der Teilnahmebereitschaft an der zweiten Phase des GORENET-Projekts (blau = teilnahmebereit (100); grün = nicht teilnahmebereit (n = 188))

sorgung deckten 4,4%, sonstige Krankenhäuser nur 1,6% aller Proben ab (p -Wert $< 0,05$).

Die Labore gaben an, insgesamt 1106 PpQ positiv auf NG zu testen, mit einem Median von 5 positiven PpQ pro Labor (IQR 1–10) und einem Positivenanteil von 4,1%. Der Anteil der Positiven unter Männern lag bei 6,9%. Krankenhäuser hatten mit 5,6% den höchsten Positivenanteil. Daneben lag der Anteil an positiven GO-Proben in privaten Laboren bei 4,0% und im ÖGD bei 3,5%. Der Positivenanteil lag bei kleinen Laboren (1–14 PpQ) bei 20,8%. Bei Laboren mit 15–69 PpQ und 70–299 PpQ lag der Anteil bei 11,3 bzw. bei 6,7%. Große Labo-

re (> 300 PpQ) verzeichneten den kleinsten Positivenanteil mit 2,9%.

In Bezug auf die Probenherkunft stammten die untersuchten Proben zumeist aus Arztpraxen (55,4%) und zu einem geringeren Teil aus Kliniken (21,0%), aus dem ÖGD (19,1%) und aus sonstigen Einrichtungen (4,5%). Die Mehrzahl der Labore bezog Proben aus Einrichtungen, die auf Gynäkologie (78,1%) und/oder Urologie (74,0%) spezialisiert waren (Mehrfachantworten möglich). Über die Hälfte der Labore (53,3%) gab darüber hinaus an, Proben aus dermatologischen Praxen oder Einrichtungen zu erhalten.

Hinsichtlich der regionalen Abdeckung der erhaltenen NG-Proben zeig-

te sich, dass insgesamt 37,5% der Labore ihre Proben aus der eigenen Stadt sowie umliegenden Ortschaften bezogen. Weitere 40,3% der Labore deckten ein bis zwei Bundesländer ab. 14,2% der Labore bezog die Proben aus mehr als zwei Bundesländern und 4,5% der Labore erhielten Proben aus dem gesamten Bundesgebiet (■ Tab. 1).

Diagnostikmethoden und Qualität von Kulturnachweisen

Der größte Teil der Labore (92,6%) führte auch einen kulturellen Nachweis zur Identifizierung von NG durch (Mehrfachantworten möglich). 76,1% führten die NG-Diagnostik über einen mikroskopischen Nachweis durch und 54,0% verwendeten einen NAT. 5,5% der Labore gaben an, einen Gensondennachweis zu verwenden. Indirekte Untersuchungsmethoden wurden von insgesamt 12,3% aller Labore mit NG-Diagnostik angeboten.

Bei Krankenhauslaboren zeigt sich ein höherer Anteil an Kulturnachweisen (84,8%) als bei privaten Laboren (59,0%) ($p < 0,001$). Große Labore (> 300 PpQ) gaben im Vergleich zu kleinen Laboren (1–14 PpQ) eher an, Kulturnachweise durchzuführen (■ Tab. 1). Mit Blick auf den prozentualen Anteil von Kulturnachweisen im Vergleich zu anderen Diagnostikmethoden führten kleine Labore diesbezüglich jedoch einen höheren Anteil an (82,1%) als Labore mit großem Probenumfang (48,4%) ($p < 0,05$) (■ Abb. 2). Betrachtet man den Einzugsbereich der Labore, nahm der Anteil an Kulturnachweisen mit zunehmender regionaler Abdeckung ab (■ Tab. 1).

Als Identifikationsmethode bei einem kulturellen Nachweis wurde zumeist der Oxidase-Nachweis (35,2%) oder der biochemische Nachweis (34,2%) verwendet. 16,4% der Labore verwendeten eine spektrometrische Identifikation (MALDI-TOF) sowie weitere 12,8% einen NAT.

Die Mehrzahl der Labore gab an, ein Spezialmedium (87,3%) beziehungsweise Kochblut-Agar (54,7%) zu verwenden. Bezüglich der Bedingungen, unter denen die Platten bis zur Ablese inkubiert beziehungsweise bebrütet werden, gaben 98,6% der Labore eine Temperatur von 36 ± 1 °C an, die restlichen Labo-

Tab. 1 Anzahl der Labore nach Grundeigenschaften (Labororganisation, Laborgröße nach Proben pro Quartal [PpQ], regionale Abdeckung und vorhandene Akkreditierung) sowie jeweiliger Anteil von Laboren mit Kulturnachweis bezogen auf alle Labore mit Angaben zu jeweiligen Grundeigenschaften (n = 188); alle Prozentangaben bezogen auf Anzahl der Labore in jeweiligen Ausprägungen der Grundeigenschaften

	Gesamt (n)	Kulturnachweis (%)			
		Ja	Nein	Unbekannt	Keine Angaben
Labororganisation (n = 159)					
Privat	86	89,5	7,0	3,5	-
Krankenhaus der Maximalversorgung	36	88,8	5,6	5,6	-
Krankenhaus (sonstiges)	26	88,5	7,7	3,8	-
ÖGD	10	80,0	20,0	0,0	-
Sonstige	1	0,0	0,0	100,0	-
Laborgröße (PpQ) (n = 125)					
1–14 PpQ	30	83,3	10,0	6,7	-
15–69 PpQ	34	88,2	5,9	5,9	-
70–299 PpQ	30	86,7	13,3	0,0	-
≥ 300 PpQ	31	90,3	9,7	0,0	-
Regionale Abdeckung (n = 176)					
Eigene Stadt und umliegende Ortschaften	66	88,7	8,1	3,2	6,1
1–2 Bundesländer	71	84,5	7,0	1,4	7,0
3–5 Bundesländer	25	80,0	4,0	0,0	16,0
Gesamtes Bundesgebiet	8	75,0	12,5	12,5	0,0
Keine Angaben	6	33,3	0,0	50,0	16,7
Akkreditierung (n = 159)					
Ja	88	90,8	4,6	4,6	-
Nein	60	83,3	11,7	5,0	-
Unbekannt	11	90,9	9,1	0,0	-

re gaben Werte von bis zu 37,5 °C an. Mit Ausnahme eines Labors, lagen alle Labore mit ihren Angaben hinsichtlich einer erhöhten CO₂-Spannung im Bereich von 4,5–10 %.

Qualitätsangaben zur Lagerung und zum Transport von NG-Isolaten

16,7 % der Labore lagerten grundsätzlich auch Isolate bei sich. Knapp ein Viertel der Labore (24,7 %) verschickten die Isolate auch an andere Labore. Für den Versand benutzten die meisten Labore (45,5 %) ein Amies-Transport-Medium. Fünf Labore (15,2 %) gaben an, Spezialmedium als Transportmedium zu verwenden. Die restlichen Labore verwendeten Kochblut-Agar (9,1 %) oder Port-A-Cul-Röhrchen (6,1 %). 43,2 % der Labore gaben an, die Isolate innerhalb von zwei Tagen zu transportieren. 15 Labore (40,5 %) verschickten die Isolate innerhalb eines

Tages. Lediglich ein Labor (2,7 %) gab an, mehr als zwei Tage für den Transport einzurechnen. Kein Labor gab an, Subtypisierungen von NG durchzuführen.

Antibiotikaresistenztestung

Insgesamt 82,1 % der Labore (124/151), die einen kulturellen Nachweis durchführten, nahmen auch Antibiotikaresistenztestungen vor. Von 121 Laboren gaben 67,8 % an, die Agardiffusionsmethode zur Antibiotikaresistenztestung zu verwenden (Mehrfachnennungen möglich). Weitere 40,5 % der Labore verwendeten die Gradientendiffusionsmethode sowie 18,2 % automatisierte Verfahren. Ferner gaben 8,3 % der Labore an, eine MHK-Bestimmung im Dilutionsverfahren zu verwenden.

Private Labore verwendeten eher die Agardiffusionsmethode (55,3 %), während Krankenhäuser der Maximalversorgung sowie sonstige Krankenhäuser eher

die Gradientendiffusionsmethode (43,6, bzw. 42,5 %) verwendeten.

Die am häufigsten auf Resistenzen getesteten Antibiotika waren Ciprofloxacin (94,8 %), Penicillin (93,1 %), Doxycyclin (70,0 %) und Ceftriaxon (67,2 %) (Prozentangaben bezogen auf Labore, die angaben, grundsätzlich Resistenztestungen durchzuführen). Cefixim, Azithromycin und Gentamycin wurden von 44,8 % beziehungsweise von 43,1 % und von 40,5 % der Labore als getestete Antibiotika genannt. Von den Laboren, die grundsätzlich auch Resistenztestungen durchführten, gaben insgesamt 58,6 % an, bereits Antibiotikaresistenzen beobachtet zu haben. Die höchsten Anteile an jemals beobachteten Resistenzen zeigten sich bei Ciprofloxacin (87,1 %), Penicillin (78,3 %) und Doxycyclin (56,6 %) (■ **Abb. 3**) (Prozentangaben bezogen auf Labore, die angaben, grundsätzlich auf das jeweilige Antibiotikum zu testen). Bei Azithromycin hatten 35,1 % der Labore Resistenzen beobachtet. Bei den beiden Cephalosporine der 3. Generation Ceftriaxon (9,8 %) und Cefixim (13,5 %) wurde von jeweils 5 Laboren angegeben, bereits Antibiotikaresistenzen bei NG-Isolaten beobachtet zu haben.

Im Rahmen einer binären logistischen Regression wurde der Einfluss bestimmter Faktoren auf (jemals) beobachtete Resistenzen untersucht. Assoziationen zwischen beobachteten Resistenzen und der in der univariaten Analyse getesteten Variablen zeigten sich bei der Laborgröße (> 70 PpQ), der Labororganisation (Krankenhauslabore), der Akkreditierung, der Fachrichtung der Probenherkunft (Urologie) sowie bei der Methode der Antibiotikaresistenztestung (Gradientendiffusionsmethode). In der multivariablen Analyse war sowohl die Laborgröße (70–299 PpQ: OR = 5,4; ≥ 300 PpQ: OR = 23,1) als auch die Methodik der Resistenztestung (Gradientendiffusionsmethode: OR = 4,9) mit erhöhten Chancen assoziiert, eine Antibiotikaresistenz zu beobachten (■ **Tab. 2**).

Ablesestandards

122 Labore beantworteten die Frage nach den verwendeten Ablesestandards (Mehrfachantworten möglich). 46,7 % der Labore gaben an, nach dem europäischen EU-

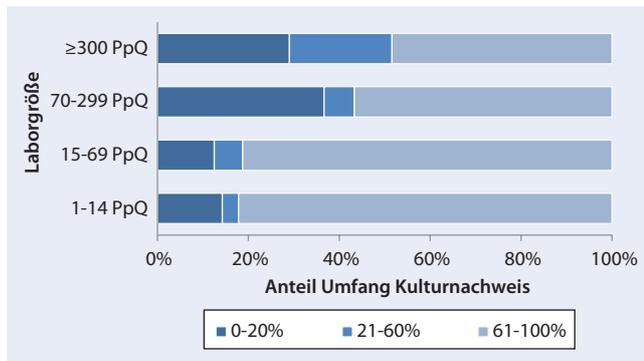


Abb. 2 ◀ Anteile des kulturellen Nachweises von *Neisseria gonorrhoeae* (NG) [0–20%, 21–60%, 61–100%] in Laboren aus dem GORENET-Projekt nach Laborgroße anhand des Probenumfangs (PpQ), Daten von jeweils 28, 32, 30 und 31 Laboren

CAST-Standard (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) abzulesen. Ein fast ebenso großer Teil (45,9%) gab an, nach dem amerikanischen CLSI-Standard (Clinical and Laboratory Standards Institute) abzulesen. 24 Labore (19,7%) gaben an, die DIN-Norm zu verwenden. Drei Labore verwendeten andere Standards wie den französischen Ablesestandard CA-SFM (Comité AntibioGramme – Société Française de Microbiologie) oder das britische BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy).

Als häufigste Gründe für die Anforderung einer Resistenztestung bei NG-Infektionen wurden „Routineverfahren“ (70,0%), „Therapieversagen“ (15,8%) und „Reinfektion“ (12,5%) angegeben.

GORENET-Teilnahmebereitschaft

An einer weiteren Erhebung von NG-Resistenzen im Rahmen des GORENET-Projekts waren 100 Labore (53,0%) interessiert. Diese Labore wurden nach der Größe des Probenumfangs, der regionalen Abdeckung sowie nach den verwendeten Resistenztestungsmethoden und den Ablesestandards in der folgenden Phase von GORENET erneut kontaktiert und für eine regelmäßige Erhebung von NG-Proben angefragt.

Diskussion

Es ist hervorzuheben, dass die Teilnahme an der Basisdatenerhebung freiwillig und unentgeltlich erfolgte. Es kann daher angenommen werden, dass nicht alle Labore mit NG-Diagnostik an ihr teilgenommen haben und die tatsächliche Zahl von Laboren mit NG-Diagnostik höher liegt. Da

jedoch aus allen Bundesländern Labore mit NG-Diagnostik an der Erhebung teilnahmen, ist eine ausreichende regionale Abdeckung gewährleistet. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die erhobenen Daten von 188 Laboren mit NG-Diagnostik eine gute Einschätzung der aktuellen deutschen Laborlandschaft zu Diagnostikmethoden, Antibiotikaresistenztestungen und Qualitätsstandards bei NG bieten.

Mit Blick auf die Labororganisation war der geringe Anteil an akkreditierten Laboren auffällig. Auch verfügten nur wenige Labore über eine Zertifizierung. Der höhere Anteil an Akkreditierungen unter privat organisierten Laboren macht deutlich, dass eine Akkreditierung, die mit hohen Kosten und einem hohen Zeitaufwand verbunden ist, vor allem von Laboren durchgeführt wird, für die eine Akkreditierung auch ökonomisch sinnvoll ist. Obwohl eine weitere Verbreitung der externen Qualitätskontrolle medizinischer Labore gerade hinsichtlich der Sensitivität von NG-Anzuchten zu wünschen wäre, ist aufgrund der von den Laboren aufgeführten Qualitätsangaben dennoch von einer insgesamt qualitativ hochwertigen Laborlandschaft in Deutschland auszugehen.

Dies spiegelt sich auch in den Angaben zu den verwendeten NG-Diagnostikmethoden wider. Obwohl NAT als Diagnostikmethode aufgrund der hohen Sensitivität und des geringeren Personalaufwands tendenziell den Anteil an kulturellen Nachweisen verringert [20–22], konnte in der vorliegenden Erhebung dargelegt werden, dass eine Verwendung des kulturellen Nachweisverfahrens weiterhin von der Mehrzahl der Labore durchgeführt wird. Es zeigte sich, dass Labore mit einem sehr hohen Probenaufkommen

häufiger angaben, einen Kulturnachweis in der NG-Diagnostik zu verwenden. Allerdings zeigte sich, dass der Kulturnachweis bei ihnen im Vergleich zu anderen Diagnostikmethoden weniger häufig verwendet wurde, als bei Laboren mit einem geringeren Probenumfang. Im Rahmen der Basiserhebung wurden keine Informationen über den Zeitverlauf des Anteils an kulturellen Nachweisen bei NG-Diagnostiken erhoben. Weiterhin wurden nur Labore zur NG-Diagnostik befragt. Wie häufig eine NG-Therapie ohne diagnostische Bestätigung durchgeführt wird, ist mit der vorliegenden Erhebung nicht zu beantworten.

Mit Blick auf die angegebenen Qualitätskriterien bei einer Kulturanzucht verfahren die Labore auf einem guten Standard. Von einem Großteil der Labore wurde angegeben, die für die Anzucht erforderlichen Medien (Chocolate Agar, Thayer Martin Agar, etc.) zu verwenden. Die Inkubationsbedingungen entsprechen hinsichtlich der im Median angegeben 36,5°C und der durchschnittlichen CO₂-Spannung von 5,0% der deutschen Leitlinie und sind somit als qualitativ gut zu bewerten [15]. Auch bei den verwendeten Transportmitteln wurden von fast allen Laboren die dafür empfohlenen Medien verwendet. Um eine weitere Bebrütung der NG-Proben im Labor gewährleisten zu können, sollte die Transportdauer 24 h nicht überschreiten. Auch hier zeugen die Angaben zur Transportdauer von der Einhaltung wichtiger Qualitätsstandards der NG-Diagnostik in deutschen Laboren.

Die Mehrheit der Labore, die einen kulturellen Nachweis bei NG erstellten, führten auch Antibiotikaresistenztestungen durch. Die meisten Labore begründeten die Resistenztestung als Routineverfahren. Diese Angaben sind im Hinblick auf die wachsende Bedeutung und Notwendigkeit von verstärkten Resistenzüberwachungen als positives Ergebnis zu werten.

An den erhobenen Daten zeigt sich, dass in Deutschland nach wie vor häufig auf Penicillinempfindlichkeit getestet wird, obgleich es bereits seit den 1980er-Jahren aufgrund der verbreiteten Resistenzen nicht mehr zur NG-Therapie empfohlen wird [20]. Ähnliches gilt für das von den Laboren am häufigsten getestete

Tab. 2 Logistische Regression zu Einflussfaktoren (Laborgröße, Labororganisation, Probenherkunft, Fachrichtung Urologie, vorhandene Akkreditierung und ART-Methode Gradientendiffusion auf die Zielvariable „(jemals) beobachtete Resistenzen“, Daten von 83 Laboren; OR = Odds Ratios

Getestete Variablen	Outcome Beobachtete Resistenzen			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	p-Wert
Laborgröße				
1–14	Ref.			
15–69	3,1 [0,9–10,7]	0,072	3,4 [0,9–12,8]	0,074
70–299	4,6 [1,3–16,3]	0,019	5,4 [1,4–21,6]	0,017
≥ 300	20,0 [3,6–111,0]	0,001	23,1 [3,8–139,4]	0,001
Labororganisation				
Privat	Ref.			
Krankenhaus	0,3 [0,2–0,8]	0,007		
ÖGD	0,4 [0,1–2,2]	0,293		
Probenherkunft Fachrichtung Urologie	2,3 [0,9–5,9]	0,087		
Vorhandene Akkreditierung	2,9 [1,3–6,3]	0,008		
ART-Methode Gradientendiffusionsmethode	3,2 [1,4–7,1]	0,005	4,9 [1,6–14,8]	0,006

te Ciprofloxacin. Auch dieses Antibiotikum wird aufgrund des hohen Anteils an resistenten Stämmen nicht mehr zur Behandlung einer GO empfohlen [15, 35]. Für Azithromycin zeigte sich dagegen, dass trotz der in der Leitlinie empfohlenen GO-Dualtherapie mit Azithromycin und Ceftriaxon eine Empfindlichkeitstestung zu selten erfolgt. Auch die niedrige Testhäufigkeitsrate bei den Cephalosporinen der 3. Generation, Ceftriaxon und Cefixim, legt nahe, dass eine Überwachung, d. h. eine Resistenztestung auf die aktuell empfohlenen Antibiotika erforderlich ist und entsprechend weiter ausgebaut werden sollte. Insbesondere mit Blick auf die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Cephalosporin-Therapieversagen und -Resistenzen ist die Überwachung von Resistenzentwicklungen notwendig. Dies zeigte sich auch in den je nach Antibiotikum unterschiedlichen Häufigkeitsangaben der Labore zu jemals beobachteten Resistenzen. Dass auch für Ceftriaxon und Cefixim von jeweils 5 Laboren beobachtete Resistenzen angegeben wurden, ist auffällig und deckt sich mit aktuellen Beobachtungen des Konsiliarlabors für Gonokokken [35]. Da Resistenzen gegenüber den beiden Cephalosporinen und insbesondere gegenüber Ceftriaxon erst in wenigen Ländern beobachtet wurden, ist trotz dessen in Betracht zu ziehen, dass sich die Angaben eventuell lediglich

auf erhöhte minimale Hemmkonzentrationen (MHKs) beziehen. Die Ergebnisse zu Antibiotikaresistenztestungen sind aufgrund fehlender Angaben zum zeitlichen Verlauf der verwendeten Methoden, der verwendeten Testpanel sowie der Resistenzmuster limitiert.

Die Laborgröße steht im Zusammenhang mit beobachteten Antibiotikaresistenzen. Anhand der Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass mit der Größe des Labors auch die Chancen höher sind, Resistenzen zu beobachten. Wenn die Proben zusätzlich mittels der Gradientendiffusionsmethode getestet wurden, wurde von den Laboren häufiger angegeben, jemals Resistenzen beobachtet zu haben. Inwiefern diese Beobachtung tatsächliche Aussagen über die Sensitivität der beiden Testverfahren zulassen oder ob sie vielmehr auf Verzerrungen durch andere Faktoren beruhen, die die Verwendung der Gradientendiffusionsmethode und die Resistenzbeobachtungen beeinflussen, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden.

Mit Blick auf die vorliegenden Ergebnisse der Basisdatenerhebung ist die Möglichkeit zu beachten, dass an der Erhebung eher Labore teilnahmen, die sich für aktuelle Entwicklungen der NG-Diagnostik und der Antibiotikaresistenzen interessieren. Damit könnten vorrangig solche Labore Angaben (v. a. hinsichtlich der Qua-

litätsstandards bei NG-Anzucht) gemacht haben, die über höhere Qualitätsstandards aufgrund eines größeren Interesses oder Wissens über die Sensitivität von NG verfügen. Aufgrund des guten Rücklaufs der Fragebögen, der hohen Zahl an teilnehmenden Laboren sowie der breiten regionalen Abdeckung der teilnehmenden Labore könnten die Ergebnisse dennoch einen realistischen Trend widerspiegeln. Nach unserem Wissenstand stehen zum jetzigen Zeitpunkt keine Vergleichsdaten aus anderen Studien zum Labor-Mapping der NG-Diagnostik und NG-Antibiotikaresistenztestung zur Verfügung.

Anhand der erhobenen Daten wurde die Laborlandschaft zur Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei NG-Infektionen in Deutschland charakterisiert. Das Konsiliarlabor hat auf Basis eines größeren Netzwerkes die Surveillance von NG-Proben ausgebaut. Die Daten konnten weiterhin als Basisdaten für das GORENET-Projekt des RKI verwendet werden. Auf Grundlage der Basisbefragung wird nun für die Laufzeit des Projekts mit einer Auswahl an teilnahmebereiten Laboren eine regelmäßige Erhebung, Resistenztestung und Typisierung von NG-Proben durchgeführt. Diese sieht eine Stärkung bzw. Erweiterung des Netzwerkes und der bisherigen Datensammlung des Konsiliarlabors zu NG-Resistenzen vor. Darüber hinaus werden Informationen über verwendete Test-Panels und Ablesestandards der teilnehmenden Labore erhoben. Weiteres Ziel ist es, einen besseren Überblick über die Resistenzlage zu bekommen, um evidenzbasiert Therapieempfehlungen anpassen sowie Empfehlungen für zielgerichtete Präventionsmaßnahmen im Gesundheitswesen entwickeln zu können. Über die zusätzlich eingeführten und erneuten Isolat-Testungen im Konsiliarlabor können weiterhin Informationen zur Qualität der Resistenztestungsergebnisse gewonnen werden und es kann damit die Qualitätssicherung der Diagnostik von Gonokokken-Resistenz in Deutschland unterstützt werden. Ein Anteil aller im Konsiliarlabor getesteten Isolate wird weiter typisiert, sodass eine zusätzliche molekularepidemiologische Surveillance von NG in Deutschland ermöglicht wird. Die bereits in ARS vorliegenden Daten zu NG-Resistenzen sol-

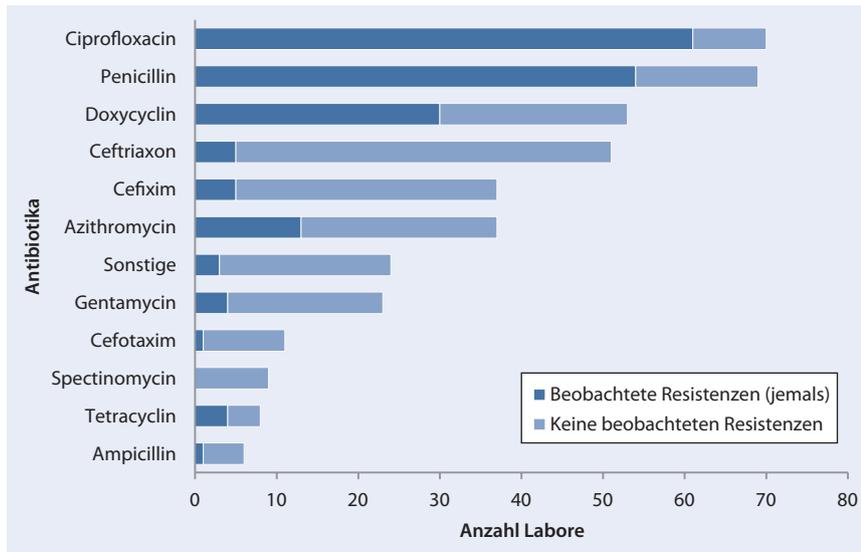


Abb. 3 ▲ Anzahl der Labore im GORENET-Projekt nach getesteten Antibiotika und jemals beobachteten Resistenzen, n = 116 Labore

len ebenfalls ausgewertet werden und die Informationen zu NG-Resistenzen erweitern.

Für Infektionen mit Gonokokken besteht in Deutschland zurzeit keine Meldepflicht. Sollte eine solche Meldepflicht eingeführt werden und sollten hierbei auch Daten zur Resistenztestung erhoben werden, können die im Rahmen von GORENET etablierten Kapazitäten zur Qualitätssicherung und zur molekularepidemiologischen Surveillance (Typisierung) weiterhin einen wichtigen Beitrag für die Surveillance der Gonorrhö in Deutschland leisten.

Fazit

Die Basiserhebung hat bisher fehlende Informationen über die deutsche Laborlandschaft zur Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei NG-Infektionen generiert. Hier sind insbesondere die Daten zur Verteilung der unterschiedlichen NG-Diagnostikmethoden von Interesse. Sie verdeutlichen, dass der Kulturnachweis insbesondere bei Laboren mit großem Probenaufkommen nicht gänzlich durch die NATs verdrängt werden sollte, um weiterhin die Grundlagen für eine potenzielle Antibiotikaresistenztestung bereitstellen zu können. Die Verbreitung von Kulturnachweisen in der NG-Diagnostik sollte über die Förderung des Bewusstseins über die aktuellen Re-

sistenzentwicklungen sowie über die Vorteile, Limitationen und auch Qualitätsstandards der verschiedenen NG-Diagnostikmethoden gestärkt werden. Mittels einer Vernetzung von Laboren und WissenschaftlerInnen sollte der Informationsaustausch zum Thema „Diagnostik und Antibiotikaresistenzentwicklung bei NG-Infektionen“ gefördert werden. Die Qualitätsstandards zur Anzucht, Lagerung und Verschickung von NG-Isolaten müssen in Deutschland erhalten bleiben, um die Grundlagen für die Überwachung steigender Antibiotikaresistenzen bei NG zu sichern. Eine Möglichkeit, dies zu gewährleisten, ist der weitere Ausbau der externen Qualitätskontrollen.

Die in der Erhebung gewonnenen Daten über die beobachteten Resistenzen unterstreichen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Datenerhebung zu aktuellen Entwicklungen der Antibiotikaresistenzen bei NG-Infektionen in Deutschland. Eine regelmäßige Datenerhebung zu diesen Resistenzen sowie die Typisierung von NG-Isolaten würden das Bild über das Geschehen bei NG-Infektionen in Deutschland verbessern und ein gezielteres Erkennen von Resistenzmustern beziehungsweise von neuen Resistenzen ermöglichen. Solche Informationen könnten sowohl als Basis für zukünftige Therapieempfehlungen als auch für zielgerichtete Präventionsmaßnahmen dienen.

Korrespondenzadresse

A. Loenenbach M.A., M.Sc.

Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder
durch Blut übertragbare Infektionen
Robert Koch-Institut
Seestraße 10, 13353 Berlin
LoenenbachA@rki.de

Danksagung. Wir möchten uns bei den zahlreichen Laboren bedanken, die an der Datenerhebung teilnahmen und diese Studie damit ermöglichten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Loenenbach, S. Dudavera-Vizule, S. Buder, A. Sailer, P.K. Kohl und V. Bremer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ndowa F, Lusti-Narasimhan M (2012) The threat of untreatable gonorrhoea: implications and consequences for reproductive and sexual morbidity. *Reprod Health Matters* 20(40):76–82
2. European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC) (2012) Sexually transmitted infections in Europe, 1990–2010. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-Transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
3. Unemo M, European STIGEB (2012) The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. *Euro Surveill* 17(47)
4. World Health Organization (WHO) (2012) Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Antibiotic resistance threats in the United States. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Zugegriffen: 1. Dez. 2014
6. World Health Organization (WHO) (2011) Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* – Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections. Factsheet. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/who_rhr_11_14/en/. Zugegriffen: 3. May. 2013
7. Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (2012) LUA-Mitteilungen 04/2012: Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen. <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/17131>. Zugegriffen: 27. Feb. 2014
8. Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (2014) LUA-Mitteilungen 01/2014: Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen. <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/21733>. Zugegriffen: 30. May. 2014
9. Buono SA, Watson TD, Borenstein LA, Klausner JD, Pandori MW, Godwin HA (2014) Stemming the tide of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the need for an individualized approach to treatment. *J Antimicrob Chemother* 70(2):374–781

10. Unemo M (2014) Challenges with antimicrobial susceptibility testing for *Neisseria gonorrhoeae* in the era of extensively drug-resistant gonorrhoea – molecular antimicrobial resistance testing crucial. *Pathog Glob Health* 108(5):214–215
11. World Health Organization (WHO) (2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Zugegriffen: 23. Juli. 2014
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2012) Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1206-ECDC-MDR-gonorrhoea-response-plan.pdf>. Zugegriffen: 18. Okt. 2013
13. Unemo M, Shafer WM (2014) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 27(3):587–613
14. Bignell C, Unemo M, obotESGEB (2012) European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 24(2):85–92
15. Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG) (2013) Leitlinie – Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004I_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-01_01.pdf. Zugegriffen: 10. Nov. 2014
16. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT, Gonococcus antimicrobial resistance surveillance working G (2012). First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30(4):218–219
17. Lewis DA, Sriruttan C, Muller EE, Golparian D, Gumed L, Fick D et al (2013) Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 68(6):1267–1270
18. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Galay A, Sednaoui P (2012) High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 56(3):1273–1280
19. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A (2011) First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 16(43)
20. Unemo M, Shafer WM (2011) Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann NY Acad Sci* 1230:E19–E28
21. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M (2009) Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7(7):821–834
22. World Health Organization (WHO) (2012) Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO, Geneva. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501_eng.pdf
23. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K et al (2011) Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 55(7):3538–3545
24. Read PJ, Limnios EA, McNulty A, Whaley D, Lahra MM (2013) One confirmed and one suspected case of pharyngeal gonorrhoea treatment failure following 500 mg ceftriaxone in Sydney, Australia. *Sex Health* 10(5):460–462
25. Unemo M, Golparian D, Potocnik M, Jeverica S (2012) Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 17(25)
26. Unemo M, Golparian D, Hestner A (2011) Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 16(6)
27. Chen SC, Yin YP, Dai XQ, Unemo M, Chen XS (2014) Antimicrobial resistance, genetic resistance determinants for ceftriaxone and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Nanjing, China. *J Antimicrob Chemother* 55(7):3538–3545
28. Ison CA, Alexander S (2011) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: surveillance and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(10):867–876
29. Horn NN, Kresken M, Korber-Irrgang B, Gottig S, Wichelhaus C, Wichelhaus TA et al (2014) Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany. *Int J Med Microbiol* 304(5–6):586–591
30. Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T (2006) Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(5):318–322
31. Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, Chahin M, Arvand M, Wendt C et al (2000) Antibiotikaempfindlichkeit von *Neisseria-gonorrhoeae*-Isolaten in Berlin. *Hautarzt* 51(9):666–669
32. Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I (2001) Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. *Chemotherapie-J* 10(1):35
33. Schafer V, Enzensberger R, Schneider C, Rickmann J, Nitschke-Ozbay H, Brade V (1995) Epidemiology of penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Frankfurt, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14(10):914–918
34. Robert Koch-Institute (RKI) (2014) Webpage ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. <http://ars.rki.de/>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
35. Konsiliarlabor für Gonokokken (2014) Fachinformationen – Resistenz Gonorrhoe 2013. <http://www.vivantes.de/fuer-sie-vor-ort/details/einrichtung/vivantes-klinikum-neukoelln/klinik/dermatologie-und-venerologie/seite/fachinformationen/action/custompage/>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
36. Konsiliarlabor für Gonokokken (2014) Webpage Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes-Klinikum, Berlin, Germany. Projekte EURO GASP und GORENET: Konsiliarlabor für Gonokokken. <http://www.vivantes.de/fuer-sie-vor-ort/details/einrichtung/vivantes-klinikum-neukoelln/klinik/dermatologie-und-venerologie/seite/projekte-euro-gasp-gorenet/action/custompage/>. Zugegriffen: 25. Sept. 2014
37. Unemo M, Shipitsyna E, Domeika M, Eastern European Sexual and Reproductive Health Network Antimicrobial Resistance Group (2011) Gonorrhoea surveillance, laboratory diagnosis and antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* in 11 countries of the eastern part of the WHO European region. *APMIS* 119(9):643–649
38. Ison CA, Martin IM, Lowndes CM, Fenton KA, ESS-TI Network (2006) Comparability of laboratory diagnosis and antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* from reference laboratories in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 58(3):580–586
39. Robert Koch-Institut (RKI) (2014) Webpage GORENET (Gonokokken-Resistenz-Netzwerk). <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET.html>. 29. Sept. 2014