

10. Robert Koch-Institut (Ed.): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. Berlin: RKI 2014
11. Kraus L, Pabst A, Gomes de Matos E, Piontek D: Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey. Tabellenband: Trends der Prävalenz des Tabakkonsums und der Nikotinabhängigkeit nach Geschlecht und Alter 1980–2012. http://esa-survey.de/fileadmin/user_upload/Literatur/Berichte/ESA_2012_Trends_Tabak.pdf (Stand: 8.5.2106)
12. Statistisches Bundesamt (Ed.): Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten in Prozent. Mikrozensus 1999–2013 (Eigene Auswahl und Aufbereitung der Daten): <https://www.gbe-bund.de>, (Stand: 27.10.2015)
13. Deutsches Krebsforschungszentrum (Ed.): Tabaksteuererhöhungen und Rauchverhalten in Deutschland. Aus der Wissenschaft – für die Politik. Heidelberg: dkfz 2014
14. Kröger C, Mons U, Klärs G, Orth B, Maschewsky-Schneider U, Lampert T: Evaluation des Gesundheitsziels „Tabakkonsum reduzieren“. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2010;53(2):91–102
15. GVG: Nationales Gesundheitsziel „Tabakkonsum reduzieren“. Veröffentlicht am 19. Mai 2015. www.gesundheitsziele.de (Stand: 21.8.2015)
16. Deutsches Krebsforschungszentrum: Das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs: WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). DKFZ 2011
17. Joossens L, Raw M: The tobacco control scale 2013 in Europe. Association of European Cancer Leagues (ECL), Brussels 2014
18. Aktionsbündnis Nichtraucher e.V.: Kein Platz für giftige Botschaften. www.abnr.de/index.php?article_id=222 (Stand: 3.5.2016)
19. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft: Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Tabakerzeugnisgesetzes (1810090-ÄndG TabakerzG) vom 13.4.2016. www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/Gesundheit/Tabakrichtlinie/EntwurfAenderungTabakerzG-Kabinettd.pdf;jsessionid=4E617B296461DFD9A0DACE6A4A6AB4AC.2_cid376?__blob=publicationFile (Stand: 8.5.2016)
20. Levy DT, Blackman K, Currie LM, Mons U: Germany SimSmoke: the effect of tobacco control policies on future smoking prevalence and smoking-attributable deaths in Germany. Nicotine & Tobacco Research, 2013;15(2):465–473
21. Deutsches Krebsforschungszentrum: Tabakprävention in Deutschland – was wirkt wirklich? Aus der Wissenschaft – für die Politik 2014. www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/AdWfP/AdWfP_Tabakpraevention_in_Deutschland_was_wirkt_wirklich.pdf (Stand: 8.5.2016)
22. Lampert T, von der Lippe E, Müters S: Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2013;56(5–6):802–808
23. World Health Organization: WHO report on the global tobacco epidemic 2015: Raising taxes on tobacco. www.who.int/tobacco/global_report/2015/en/ (Stand: 8.5.2016)
24. Mons U, Pötschke-Langer M: Gesetzliche Maßnahmen zur Tabakprävention. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2010;53(2):144–151

Für diesen Bericht danken wir Dr. Benjamin Kuntz (RKI, FG 28) und Johannes Zeiher (RKI, FG 27; E-Mail: Zeiherj@rki.de). Herr Zeiher steht als **Ansprechpartner** zur Verfügung.

Erster Nachweis einer Gonorrhö mit einem *high-level* Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-036

Die Resistenzentwicklung bei *Neisseria gonorrhoeae* ist ein globales Problem bei der Behandlung und Kontrolle der Gonorrhö. In den letzten Jahren zeigt sich eine besorgniserregende Zunahme der Resistenzen, so dass man nun der Gefahr eines potenziell kaum therapierbaren Erregers gegenüber steht (multidrug-resistent *Neisseria gonorrhoeae*, MDR-NG).

High-level Penicillin-Resistenz und Chinolon-Resistenz sind weltweit verbreitet. Auch Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation werden zunehmend beobachtet.¹⁻⁵ In den letzten Jahren ließ sich global und auch in Deutschland eine deutliche Zunahme von Resistenzen gegen das oral einsetzbare Cefixim beobachten, weshalb das parenteral zu verabreichende Ceftriaxon derzeit das letzte verbliebene effektive Therapeutikum ist. Um therapeutische Synergieeffekte zu nutzen und um Ceftriaxon als Therapeutikum zu erhalten, sollte leitliniengerecht eine Kombinationstherapie mit Azithromycin erfolgen.⁶⁻⁸

Derzeit wird Azithromycin sehr häufig bei der Behandlung von STIs (*sexually transmitted infections*), auch bei Chlamydien- oder Mycoplasmen-Urethritis, eingesetzt. Der intensive Einsatz von Azithromycin hat in den letzten Jahren jedoch zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Azithromycin bei *N. gonorrhoeae* geführt.^{9,10} Dieser Trend ist seit 2014 auch in Deutschland nachweisbar. Anhand der Daten des Gonokokken-Resistenz-Netzwerks GORENET, die in Zusammenarbeit zwischen dem Robert Koch-Institut (RKI)

und dem Konsiliarlabor für Gonokokken gewonnen wurden, waren 2014 12 % und 2015 10 % aller Isolate aus Deutschland resistent gegenüber Azithromycin. Zusätzlich waren bis zu 33 % der Isolate nur intermediär empfindlich und es zeigte sich eine deutliche Verschiebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) zu Resistenzgrenzwerten.^{11,12}

Wir berichten hier über den ersten Fall einer urogenitalen Gonorrhö mit einem *high-level* Azithromycin-resistenten *Neisseria-gonorrhoeae*-Stamm in Deutschland. Der 29-jährige Patient asiatischer Herkunft stellte sich in Berlin ambulant wegen Ausfluss und Dysurie vor. Er stammt aus China und reist viel nach Europa, vor allem nach Frankreich. Das Ansteckungsland ist unbekannt.

Das Isolat wurde im Rahmen des GORENET an das Konsiliarlabor für Gonokokken, Berlin übersandt. Dort konnte mittels Kultur *N. gonorrhoeae* bestätigt werden. Es erfolgte eine Testung der Antibiotikaempfindlichkeit durch Bestimmung der MHK via Gradienten (Etest®). Das Isolat zeigte sich als *high-level* resistent gegenüber Azithromycin (MHK > 256 mg/L), *high-level* resistent gegenüber Penicillin (MHK > 32 mg/L) mit positivem Nachweis von Beta-Lactamase-Produktion, sowie resistent gegenüber Ciprofloxacin (MHK > 32 mg/L). Die Resistenztestungen für Cefixim (MHK = 0,016 mg/L) und Ceftriaxon (MHK = 0,006 mg/L) fielen sensibel aus. Die Beurteilung der Empfindlichkeit erfolgte basierend auf den Grenzwerten des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST 4.0).¹³

Noch bevor die Ergebnisse der Resistenztestung vorlagen, erhielt der Patient in der urologischen Praxis eine Therapie mit Ceftriaxon 2 g i. v. als einmalige Dosis und Azithromycin 1,5 g per os ebenfalls als einmalige Dosis. Eine weitere klinische Vorstellung erfolgte nicht.

High-level Azithromycin-Resistenz tritt bei *N. gonorrhoeae* als Ergebnis einer *single point* Mutation im 23S rRNA Gen auf.¹⁴ Das sporadische Auftreten dieser *high-level* Resistenz ist ein global zu beobachtendes Problem.¹⁵ Es existieren Einzelfallberichte weltweit, wie z. B. 2001 aus Argentinien¹⁶, 2004 aus Schottland/Irland¹⁷, 2007 aus Wales¹⁴ und Italien¹⁸, 2011 aus den Vereinigten Staaten¹⁹, 2013 aus Schweden¹⁵ und 2014 aus Frankreich²⁰.

Seit dem Frühjahr 2015 wurde ein Ausbruch mit 16 Fällen einer *high-level* Azithromycin-resistenten Gonorrhö im Norden Großbritanniens beobachtet. Hierbei handelte es sich um junge (<25 Jahre) heterosexuelle Frauen und Männer.²¹ Ein anamnestischer Zusammenhang des hier beschriebenen Falls mit dem Ausbruch in Großbritannien lässt sich derzeit nicht herstellen. Weitere Typisierungsuntersuchungen sind jedoch vorgesehen.

Das Auftreten einer solchen schwerwiegenden Resistenzsituation erfordert eine stark erhöhte Wachsamkeit gegenüber Resistenzen bei *N. gonorrhoeae*. Es ist daher essenziell, neben der Bestätigung der Diagnose Gonorrhö auch eine Antibiotika-Resistenztestung durchzuführen.

Um eine kontinuierliche Überwachung der Resistenzsituation in Deutschland zu ermöglichen, soll die durch GORENET geschaffene Grundlage für die Daten- und Isolatsammlung in Deutschland weiter geführt und ausgebaut werden. Fälle von ungewöhnlicher Resistenz und Therapieversagen sollten zeitnah an das Konsiliarlabor für Gonokokken gemeldet werden.

Literatur

- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN: The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med* 2012;366(6):485–7
- Unemo M, Nicholas RA: Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012;7(12):1401–22
- Unemo M: Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis* 2015;15:364
- Whiley DM, Goire N, Lahra MM, et al.: The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(9):2059–61
- Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M: Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Expert review of anti-infective therapy 2009;7(7):821–34
- Unemo M, Shafer WM: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(3):587–613
- Tapsall J: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, WHO Collaborating Centre for STD and HIV. World Health 2001; Sydney, Australia
- DSTIG: Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. Deutsche STI-Gesellschaft e. V. 2013
- European Centre for Disease Prevention and Control: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2013. Stockholm: ECDC 2015
- Morita-Ishihara T, Unemo M, Furubayashi K, et al.: Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in gonorrhoea in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(8):2086–90
- Dudareva-Vizule S, Buder S, Jansen K, et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* towards ceftriaxone and cefixime remains low in Germany. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Amsterdam 2016
- Loenenbach A, Dudareva-Vizule S, Buder S, Sailer A, Kohl PK, Bremer V: Die deutsche Laborlandschaft zu Diagnostik und Antibiotikaresistenztestung bei *Neisseria gonorrhoeae*. Bundesgesundheitsbl. In print
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. EUCAST 2014. Available from: www.eucast.org/clinical-breakpoints/
- Chisholm SA, Dave J, Ison CA: High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3812–6
- Unemo M, Golparian D, Hellmark B: First three *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: a threat to currently available dual-antimicrobial regimens for treatment of gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(1):624–5
- Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C, et al.: Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain isolated in Argentina. *Sex Transm Dis* 2009;36(12):787–8
- Palmer HM, Young H, Winter A, Dave J: Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;62(3):490–4
- Starnino S, Stefanelli P, *Neisseria gonorrhoeae* Italian Study G: Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;63(6):1200–4
- Katz AR, Komeya AY, Soge OO, et al.: *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54(6):841–3
- Bercot B, Belkacem A, Goubard A, et al.: High-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolate in France, March 2014. *Euro Surveill* 2014;19(44)
- Chisholm SA, Wilson J, Alexander S, et al.: An outbreak of high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England. *Sex Transm Infect* 2015

Spezialdiagnostik und Beratung

Konsiliarlabor für Gonokokken
 Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln
 Klinik für Dermatologie und Venerologie
 Rudower Str. 48, Pavillon 5/6 | 12351 Berlin
Ansprechpartner: Prof. Dr. Peter K. Kohl
Tel.: +49 (0)30.13014–3601 | **Fax.:** +49 (0)30 13014–3542
E-Mail: peter.kohl@vivantes.de
Homepage: www.vivantes.de/gonokokken
Ansprechpartnerin Labor: Dr. Susanne Buder
E-Mail: konsiliarlabor-gonokokken@googlemail.com

Das Konsiliarlabor für Gonokokken berät zu Fragen der Diagnostik und Therapie von Infektionen mit *N. gonorrhoeae* sowie zu Maßnahmen des Patientenmanagements und des Infektionsschutzes für niedergelassene Ärzte, Kliniken und forschende Einrichtungen sowie für den öffentlichen Gesundheitsdienst.

Einsendung von Untersuchungsmaterial bitte nach vorheriger telefonischer Rücksprache (Beratung zu Art und Transport des Untersuchungsmaterials).

Dieser Bericht wurde vom Konsiliarlaboratorium für Gonokokken (Dr. Susanne Buder, Eva Guhl, Prof. Dr. Peter K. Kohl) in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Infektionsepidemiologie des RKI, Fachgebiet „HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen“ (FG 34; Sandra Dudareva-Vizule, Dr. Klaus Jansen, Dr. Viviane Bremer) und der Medizinisch-Diagnostische Institute Laboratorien GmbH (Dr. Roland Pfüller) erstellt.

Als **Ansprechpartnerinnen** stehen Frau Dr. Buder aus dem Konsiliarlaboratorium für Gonokokken (E-Mail: konsiliarlabor.gonokokken@googlemail.com) und Frau Dudareva-Vizule aus FG34 (E-Mail: Dudareva-VizuleS@rki.de) zur Verfügung.