



# Epidemiologisches Bulletin

8. August 2019 / Nr. 32/33

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland

Die Resistenzentwicklung bei *Neisseria (N.) gonorrhoeae* ist ein globales Problem. Cephalosporine der 3. Generation, vor allem Ceftriaxon und mit Einschränkungen Cefixim, sind die letzten verbliebenen effektiven Therapieoptionen, doch auch hier werden zunehmend Resistenzen beobachtet.<sup>1-4</sup> In den letzten zwei Jahren wurden in Australien und Großbritannien (GB) bereits mehrmals multiresistente Keime nachgewiesen, gegen die auch das letzte einsetzbare Antibiotikum versagte (MDR-NG: *multidrug resistant N. gonorrhoeae*).<sup>5,6</sup>

Um Ceftriaxon als Therapeutikum zu erhalten, sollte leitliniengerecht eine Kombinationstherapie mit Azithromycin erfolgen.<sup>7-9</sup> Der intensive Einsatz von Azithromycin zur Behandlung von anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI), z. B. *Chlamydia trachomatis* oder *Mycoplasma genitalium*, hat jedoch in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Azithromycin bei *N. gonorrhoeae* und anderen STI-Erregern geführt. Dieser Trend ist auch in Deutschland durch Daten des [Gonokokken-Resistenz-Netzwerks GORENET](#), einer Zusammenarbeit von [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#), dem [Koniliarlabor \(KL\) für Gonokokken](#) in Berlin und Kooperationslaboren aus ganz Deutschland, gut belegt.<sup>10</sup> In einigen Ländern wird vor diesem Hintergrund Azithromycin mittlerweile nicht mehr für die Erstlinien-Therapie empfohlen.

Wir berichten über eine urogenitale Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten *N.-gonorrhoeae*-Stamm (HL-AziR-NG) in Deutschland. Der 42-jährige Patient stellte sich Ende Juni 2019 in Berlin ambulant wegen Ausfluss und Dysurie vor. Eine Reiseanamnese bestand nicht, ebenso keine Vorerkrankungen und keine relevanten vorherigen Antibiotikatherapien. Die Partnerin des Patienten war ebenfalls erkrankt. Bei ihr wurde eine Gonorrhö sowohl endozervikal als auch pharyngeal mittels NAAT nachgewiesen.

Das Isolat des männlichen Patienten wurde im Rahmen von GORENET an das KL übersandt. Dort konnte *N. gonorrhoeae* kulturell bestätigt werden. Die Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit via Gradienten-Diffusionstest zeigte einen HL-AziR-NG (MHK > 256 mg/L), eine Resistenz gegenüber Tetracyclinen (1,5 mg/L) und eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK = 0,38 mg/L) ohne Nachweis von beta-Lactamaseproduktion. Die Empfindlichkeitstestungen für Cefixim (MHK = 0,016 mg/L), Ceftriaxon (MHK = 0,004 mg/L) und Ciprofloxacin (MHK = 0,008 mg/L) fielen sensibel aus. Die Beurteilung der Empfindlichkeit erfolgte basierend auf den Grenzwerten von [EUCAST 9.0](#).

Noch ohne Vorliegen der Empfindlichkeitstestung erhielten beide Patienten in der infektiologischen Praxis eine leitliniengerechte duale Therapie mit Ceftriaxon 1 g i. v. und Azithromycin 1,5 g per os, jeweils als Einzeldosis. Eine Therapieerfolgskontrolle bei der Partnerin zeigte eine Erreger-Eradikation. Die Kontrolle des Manns steht noch aus.

Eine HL-AziR-NG tritt als Ergebnis einer *single-point*-Mutation im 23S rRNA Gen auf.<sup>11</sup> Das Auftreten dieser *high-level*-Resistenz ist ein global zu beobachtendes Problem.<sup>11</sup> Seit Herbst 2014 wird ein fortlaufender Ausbruch mit mehr als 100 Fällen einer Gonorrhö mit HL-AziR-Erreger in GB beobachtet. Wie auch

Diese Woche 32/33 2019

[Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland](#)

[Bericht über die Nationale Konferenz zum Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland 2019 in Berlin](#)

[Bericht des Nationalen Referenz-zentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018](#)

[Hinweis auf Veranstaltungen](#)

[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 29. Woche 2019](#)



in unserem Fall handelte es sich hierbei um heterosexuelle Frauen und Männer.<sup>12,13</sup>

Ein anamnestischer Zusammenhang mit diesen Fällen und dem hier beschriebenen Isolat lässt sich derzeit nicht herstellen; die vorläufige Typisierung am RKI mittels Sequenzierung (NG-MAST) ergab den Sequenztyp (ST) 16404 (Allelnummer porB: 9530, Allelnummer tpbB: 29). Dieser ST ist in Deutschland bisher nicht aufgefallen, wurde aber in Schottland 2018 bei mehreren HL-AziR-NG-Isolaten gefunden.<sup>14</sup> Das Isolat aus Deutschland zeigt zudem in beiden typisierten Genen eine Übereinstimmung von 99,7% zu ST 9768, welcher für den fortlaufenden Ausbruch in GB initial verantwortlich zeichnet.<sup>13</sup> Die Bestimmung der ursächlichen Resistenzdeterminante(n) und eine hochauflösende Typisierung mittels Ganz-Genom-Analyse des Isolates sind derzeit in Bearbeitung.

Nach einem ersten Nachweis im Jahr 2016 ist dies der zweite Nachweis eines HL-AziR-NG-Isolats in Deutschland.<sup>10,15</sup> Ungewöhnlich ist der heterosexuelle Übertragungsweg, wie er bereits für den Ausbruch in GB beschrieben wurde. Eine Reiseanamnese fehlt. Die Ansteckung erfolgte in Deutschland. Das ist besonders besorgniserregend, da vor diesem Hintergrund davon auszugehen ist, dass es in Deutschland bereits ein eigenständiges Infektionsgeschehen mit HL-AziR-NG gibt und es sich bei dem hier beschriebenen Fall nicht um ein singuläres Ereignis aufgrund einer Reise-assoziierten Infektion handelt. Das Anlegen einer Kultur zur Bestimmung des Resistenzprofils von *N. gonorrhoeae* wird in der klinischen Praxis aufgrund der mittlerweile fast ausschließlich NAAT-basierten Diagnostik für diesen Erreger meist nicht durchgeführt. Wird eine Infektion mit HL-AziR-NG nach Leitlinie durch den Einsatz von Ceftriaxon effektiv behandelt, fällt die vorhandene Resistenz gegen Azithromycin nicht auf, kann aber weitergegeben werden. Entstehen in der Folge weitere Resistenzen, z. B. gegen Ceftriaxon, sind etablierte Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft und diese Infektionen kaum mehr behandelbar. Da zumeist keine Kulturen zur Bestimmung des Resistenzprofils angelegt werden, ist es bei gleichzeitiger Gabe von Ceftriaxon wahrscheinlich, dass insbesondere eine Azithromycin-Resistenz nicht auffällt. Ganz-Genom-Analysen können hier als Werkzeug zur Aufklärung von Transmissionsketten einen wertvollen Beitrag leisten.

Eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* kann, auch gleichzeitig, an mehreren Lokalisationen (urethral, zervikal, pharyngeal, anal) bestehen. Dies ist bei der Abstrichentnahme zu berücksichtigen.<sup>9</sup> Unerlässlich ist eine Testung der Antibiotika-Empfindlichkeit, um vorhandene Resistenzen aufzuspüren. Die Patienten können leitliniengerecht kalkuliert behandelt werden. Eine Therapieerfolgskontrolle sollte stets erfolgen. Zur Unterbrechung der Infektionskette ist eine Partnerbenachrichtigung, Testung und ggf. Behandlung unbedingt erforderlich.

Azithromycin ist derzeit das einzig verfügbare orale Antibiotikum zur Therapie der Gonorrhö. Es ist aufgrund der geschilderten Resistenzentwicklung für die Monotherapie ungeeignet. Für das ebenfalls in den Leitlinien empfohlene Cefixim besteht momentan ein Lieferengpass, der in

den nächsten Monaten bis voraussichtlich Ende 2019 weiter fortbestehen wird. Zu beachten ist zudem, dass Cefixim zur Behandlung einer pharyngealen Infektion ungeeignet ist und hier Ceftriaxon einzusetzen ist.

Das Auftreten einer solch gefährlichen Resistenzsituation erfordert eine stark erhöhte Wachsamkeit für regionale und globale Entwicklungen. Fälle von ungewöhnlicher Resistenz und Therapieversagen sollten daher zeitnah an das KL für Gonokokken und das RKI gemeldet werden.

#### Literatur

- Unemo M: Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 364
- Allen VG, Mitterni L, Seah C et al.: *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013; 309 (2): 163–70
- ECDC: *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe - Results summary 2017*. Stockholm: ECDC; 2019
- CDC: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019
- Eyre DW, Town K, Street T et al.: Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill.* 2019; 24 (10)
- ECDC: *Extensively drug-resistant gonorrhoea: risk of further dissemination within and across Europe*. ECDC Comment. 2019; April 2019
- Bignell C, Unemo M: European STIGEB. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2013; 24 (2): 85–92
- Kidd S, Workowski KA: Management of Gonorrhoea in Adolescents and Adults in the United States. *Clinical infectious diseases.* 2015; 61 Suppl 8: S785–801
- Deutsche STI-Gesellschaft: *Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059–004*. AWMF; 2018
- Buder S, Dudareva S, Jansen K et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 44
- 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): 3812–3816
- Chisholm SA, Wilson J, Alexander S et al. An outbreak of high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England. *Sex Transm Infect.* 2015
- Fifer H, Cole M, Hughes G et al.: Sustained transmission of high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England: an observational study. *The Lancet Infectious diseases.* 2018; 18 (5): 573–581
- Shepherd J, Wallace L, McHugh M et al.: Surveillance report. Gonococcal antibiotic surveillance in Scotland (GASS): prevalence, patterns and trends in 2018. Glasgow: Health Protection Scotland; 2019
- Buder S, Guhl E, Pfüller R et al.: Erster Nachweis einer Gonorrhö mit einem high-level Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland. *Epid Bull* 2016; 21: 186–187. DOI 10.17886/EpiBull-2016-036

- <sup>1,2</sup>Dr. Susanne Buder, <sup>2</sup>Dr. Dagmar Heuer, <sup>1</sup>Eva Guhl, <sup>1</sup>Ingeborg Graeber, <sup>3</sup>Dr. Stephan Eicke, <sup>3</sup>Martin Obermeier, <sup>4</sup>Maik Oliver Müller, <sup>5</sup>Petra Kurzendorfer, <sup>2</sup>Tanja Pilz, <sup>6</sup>Thalea Tamminga, <sup>2</sup>Dr. Sebastian Banhart, <sup>6</sup>Dr. Klaus Jansen

<sup>1</sup>Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes Klinikum Neukölln

<sup>3</sup>MVZ Labor Eicke, Berlin | <sup>4</sup>Praxis Kreuzberg, Berlin

Robert Koch-Institut |

<sup>2</sup>Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 19 sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger

<sup>3</sup>Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur | MF 2 Genomsequenzierung

<sup>6</sup>Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Hepatitis

Korrespondenz: [JansenK@rki.de](mailto:JansenK@rki.de)

- Vorgeschlagene Zitierweise:

Buder S, Heuer D, Guhl E, Graeber I, Eicke S, Obermeier M, Müller MO, Kurzendorfer P, Pilz T, Tamminga T, Banhart S, Jansen K: Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland.

*Epid Bull* 2019;32/33:299–300 | DOI 10.25646/6211