

ROBERT KOCH INSTITUT



# Deutsche Gonokokken-Resistenz- Surveillance (Go-SURV)

---

Endbericht

April 2021

Laufzeit: 1. Juli 2016 – 31. Dezember 2020



## **Studienkoordination, Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartner**

### **Studienleitung**

Dr. phil. Klaus Jansen  
Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen (FG34)  
Abteilung für Infektionsepidemiologie  
Robert Koch-Institut  
Seestraße 10, 13353 Berlin  
Email: [JansenK@rki.de](mailto:JansenK@rki.de)

### **Projektkoordination**

Mag<sup>a</sup>. rer. nat. Regina Selb, PhD (seit 1.11.2019)  
Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen (FG34)  
Email: [SelbR@rki.de](mailto:SelbR@rki.de)

Thalea Tamminga, MsCRA (bis 15.10.2019)  
Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen (FG34)

### **Projektmitarbeiterinnen**

Gabriele Zuelsdorf  
Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen (FG34)

Dr. med. Susanne Buder  
Leitung Konsiliarlabor für Gonokokken  
Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger (FG19)  
Abteilung für Infektionskrankheiten  
Robert Koch-Institut  
Seestraße 10, 13353 Berlin  
Email: [BuderS@rki.de](mailto:BuderS@rki.de)

Tanja Pilz; technische Mitarbeiterin  
Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger (FG19)

Dr. rer. nat. Ingeborg Gräber; technische Mitarbeiterin  
Eva Guhl; technische Mitarbeiterin  
Vivantes Klinikum Neukölln, Rudower Straße 48, 12351 Berlin

### **Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartner**

Dr. rer. physiol. Dagmar Heuer  
Fachgebietsleitung Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger (FG19)  
Email: [HeuerD@rki.de](mailto:HeuerD@rki.de)

Dr. rer. nat. Sebastian Banhart  
stellv. Fachgebietsleitung Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger (FG19)

Petra Kreher; technische Mitarbeiterin  
Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger (FG19)

### **Projektförderung**

Bundesministerium für Gesundheit  
Infektions- und Gesundheitsschutz  
53107 Bonn

## Inhaltsverzeichnis

I.	Tabellenverzeichnis .....	4
II.	Abbildungsverzeichnis .....	5
III.	Abkürzungsverzeichnis .....	6
IV.	Danksagungen .....	7
1.	Zusammenfassung.....	9
2.	Hintergrund und Einleitung.....	11
3.	Ziele des Go-SURV-Projekts.....	13
4.	Methodik und Datenfluss.....	13
5.	Ergebnisse.....	15
5.1	Auswertung der epidemiologischen Daten 2016-2020.....	15
5.1.1	Herkunft der Einsendungen .....	15
5.1.2	Epidemiologische Daten der Patientinnen und Patienten .....	16
5.2	Nachtestungsergebnisse der Empfindlichkeitstestung .....	17
5.2.1	Eingesendete und zentral Nachgetestete Isolate 2016-2020 .....	17
5.2.2	Entwicklung der Resistenzlage 2016-2020.....	17
5.2.3	Detaillierte Darstellung der erhobenen minimalen Hemmkonzentrationen.....	20
5.3	Übereinstimmung der Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen aus den teilnehmenden Laboren mit den Nachtestungen im Konsiliarlabor 2016-2020 .....	25
5.3.1	Vergleiche 2016.....	25
5.3.2	Vergleiche 2017 .....	26
5.3.3	Vergleiche 2018.....	27
5.3.4	Vergleiche 2019.....	28
5.3.5	Vergleiche 2020.....	29
5.3.6	Individualisierte Rückmeldung an die teilnehmenden Labore.....	31
5.4	Auswertung der molekularepidemiologischen Ergebnisse .....	32
5.5	Ringversuche zur Qualitätssicherung der Empfindlichkeitstestung.....	37
5.5.1	Pilot-Ringversuch 2017.....	37
5.5.2	Ringversuch 2018 .....	37
5.5.3	Ringversuch 2020 .....	40
5.6	Theoretische und praktische Trainings für am Go-SURV teilnehmende Labore.....	40
6.	Diskussion und Gesamtbeurteilung.....	42
6.1	Erreichte Ziele (Meilensteine) .....	42
6.2	Epidemiologie .....	42

6.2.1 Anzahl und regionale Verteilung der teilnehmenden Labore bzw. der untersuchten Proben .....	42
6.2.2 Geschlecht und Altersverteilung .....	43
6.3 Resistenzsituation und Entwicklung der Antibiotikaempfindlichkeit von NG in Deutschland....	43
6.3.1 Resistenzsituation 2016-2020 .....	44
6.3.2 Entwicklung der MHK-Werte 2016-2020 .....	44
6.4 Diskussion der molekularepidemiologischen Ergebnisse .....	45
Die Überlagerung der Ergebnisse der phänotypischen Resistenztestungen mit den Sequenzdaten .....	46
6.5 Diskussion der qualitätssichernden Maßnahmen .....	47
6.5.1 Vergleich der übermittelten Ergebnisse aus den Laboren mit den Nachtestungsergebnissen .....	48
6.5.2 Ringversuch 2018 .....	49
6.6 Ausblick.....	49
7. Gender Mainstreaming Aspekte .....	50
8. Publikationen der Projektergebnisse und Öffentlichkeitsarbeit.....	51
8.1 Veröffentlichungen in Peer-Review Fachjournalen.....	51
8.2 Veröffentlichungen in weiteren wissenschaftlichen Fachzeitschriften und -büchern.....	52
8.3 Vorträge und Poster auf Kongressen .....	53
8.4 Internetauftritte .....	58
9. Verwertung der Projektergebnisse .....	59
Referenzen .....	61

## I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eingesendete Isolate 2016-2020 .....	17
Tabelle 2: MHK50 bzw. MHK90 Ciprofloxacin (mg/L), 2016-2020 .....	20
Tabelle 3: MHK50 bzw. MHK90 Penicillin (mg/L), 2016-2020.....	21
Tabelle 4: MHK50 bzw. MHK90 Azithromycin (mg/L), 2016-2020.....	22
Tabelle 5: MHK50 bzw. MHK90 Cefixim (mg/L), 2016-2020 .....	23
Tabelle 6: MHK50 bzw. MHK90 Ceftriaxon (mg/L), 2016-2020 .....	24
Tabelle 7: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2016.....	26
Tabelle 8: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2017.....	27
Tabelle 9: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2018.....	28
Tabelle 10: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2019.....	29
Tabelle 11: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2020.....	30
Tabelle 12: Beispiel einer Laborrückmeldung zum Zustand der im Konsiliarlabor eingetroffenen Proben.....	31
Tabelle 13: Methoden der NG-Anzucht und Empfindlichkeitstestung in den teilnehmenden Laboren.....	39

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Datenflusses im Go-SURV-Projekt .....	14
Abbildung 2: A. Herkunft der Isolate 2016-2020 nach zweistelliger Postleitzahl der Patientinnen und Patienten bzw. der Arztpraxis (n=1271). B. Herkunft der Isolate nach dem Laborstandort (n=2439) .....	15
Abbildung 3: Durchgeführte Empfindlichkeitstestungen nach Alter und Geschlecht in den Jahren 2016-2020 (n=2413) .....	16
Abbildung 4: Resistenzanteile aller im Konsiliarlabor getesteten Isolate aus den Jahren 2016-2020. *Für Azithromycin wird für seit dem Jahr 2019 nach EUCAST ein epidemiologischer Grenzwert herangezogen. ....	17
Abbildung 5: Anteil an in den Jahren 2016-2020 getesteten Isolaten mit minimaler Hemmkonzentration (MHK) >0.25 mg/L.....	19
Abbildung 6: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Ciprofloxacin, 2016-2020.....	20
Abbildung 7: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Penicillin, 2016-2020.....	21
Abbildung 8: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Azithromycin, 2016-2020.....	22
Abbildung 9: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Cefixim, 2016-2020.....	23
Abbildung 10: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Ceftriaxon, 2016-2020.....	24
Abbildung 11: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2016.....	25
Abbildung 12: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2017.....	26
Abbildung 13: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2018.....	27
Abbildung 14: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2019.....	28
Abbildung 15: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2020.....	29
Abbildung 16: Anteil der identifizierten NG-MAST-Sequenztypen mit einer Prävalenz von $\geq 1\%$ , 2016-2020 in Deutschland.....	32
Abbildung 17: Überlagerung MHK-Werte mit Dendrogramm der typisierten NG Isolate.....	33
Abbildung 18: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von A) Cefixim, B) Ceftriaxon und C) Azithromycin der Kladen A bis F. MHK-Werte sind als geometrisches Mittel mit 95% Konfidenzintervall dargestellt. ....	34
Abbildung 19: Anteil der Isolate aus Kladen A bis F in den einzelnen Jahren 2016 bis 2020.....	35
Abbildung 20: Verteilung von A) Alter, B) Geschlecht und C) Lokalisation der Infektion in den Kladen A bis F. Dargestellt sind Alter, IQR, Minimum, Maximum in Abbildung A. ....	35
Abbildung 21: MHK-Stufenabweichung (halbe Verdopplungsstufen) der in 21 teilnehmenden Laboren gemessenen Isolate im Rahmen des Ringversuchs, nach Antibiotikum, 2018.....	38
Abbildung 22: Entstandene Abweichungen in der Interpretation der Empfindlichkeitstestung auf Grund der abweichenden MHK-Messungen, 2018 .....	38
Abbildung 23: Conditional Inference Tree (CTI)-Analyse: Laborparameter mit signifikantem Einfluss auf die Messgenauigkeit (Abweichung vom Konsensuswert) der Empfindlichkeitstestung.....	40

### III. Abkürzungsverzeichnis

AMR	antimikrobielle Resistenz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GO	Gonokokken ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> )
I	intermediär/ sensibel bei erhöhter Exposition
IQR	Interquartilsabstand
MHK	minimale Hemmkonzentration
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NAT	Nukleinsäure Amplifikationstests
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NG-MAST	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> multi-antigen sequence typing
R	resistent
RKI	Robert Koch-Institut
S	sensibel
SOP	Standardanweisung (Standard Operating Procedure)
ST	Sequenztyp
STI	Sexuell übertragbare Infektionserkrankung
WHO	Weltgesundheits-Organisation



## IV. Danksagungen

Das Go-SURV Projekt konnte nur durch die tatkräftige Unterstützung einer Vielzahl von Akteuren durchgeführt werden, bei denen wir uns sehr herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen teilnehmenden Laboren für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement. Ohne den freiwilligen Einsatz der Labore – Übermittlung von Daten zu *Neisseria gonorrhoeae* Antibiotikaresistenz-Testungen, Einsendung von Isolaten und Beteiligung bei der Interpretation der Ergebnisse – hätte das Projekt nicht erfolgreich durchgeführt werden können. Dieser Dank geht insbesondere an die folgenden Personen und Einrichtungen:

Doris Streit-Schmid (Labor Schottdorf MVZ GmbH, Augsburg), Anja Berger, Andreas Sing (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, Sachgebiet GE 2.2 Infektologie, Humanbakteriologie, Mykologie und Konsiliarlabor Diphtherie), Valerie Chapot, Jörg Steinmann (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen), Roland Pfüller (MDI Laboratorien GmbH Berlin), Stephan Eicke (MVZ Weissensee, Berlin), Yulia Laban, Claudia Friedrichs (Medizinisches Labor Ostsachsen MVZ GbR, Görlitz), Vanessa Dreyer, Ute Tonnemacher, Andreas Groß, Hans-Jochen Hagedorn (Labor Krone, Bad Salzuflen), Alexander Halfmann, Sören Becker (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg), Inka Schütter, Robert Skov (MVZ Synlab Leverkusen GmbH, Leverkusen), Thomas Regnath (Labor Enders und Kollegen MVZ, Stuttgart), Simone Korten, Hany Sahly (Labor Lademannbogen MVZ GmbH, Hamburg), Elzbieta Kozub-Witkowski (LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht), Carola Knost-Streicher, Sabine Krämer (MVZ Labor Eveld & Kollegen, Essen), Heinrich Fischer, Siegfried Kösel (Labor Becker, Olgemöller und Kollegen, München), Anke Liebetau (MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen, Leipzig), Susanne Polywka, Thomas Meyer (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), Thomas Schmidt-Wieland, Klaus Oberdorfer (Labor Dr. Limbach und Kollegen, Heidelberg), Caroline Ruckert, Thomas Mertes (MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz-Mittelrhein, Koblenz), Roman Schwarz (Labor Mönchengladbach, Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Stein + Kollegen, Limbach Gruppe), Christopher Greissl (Medizinische Laboratorien Düsseldorf), Daniela Walch, Madeleine Mai, Klaus-Peter Hunfeld (Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main), Thomas A. Wichelhaus (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität), Hilmar Wisplinghoff (Labor Dr. Wisplinghoff, Köln), Andreas Wille, Carolin Muhl, Judith Overhoff (Institut für Hygiene und Umwelt, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Hamburg), Veronika Balau, Daniela Nagel (IMD Greifswald, MVZ Labor Greifswald GmbH), Tilo Hackel (LUA Sachsen, Standort Dresden, Abt. f. Medizinische Mikrobiologie), Christina Hess, Benjamin Blümel (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Freiburg im Breisgau), Niels Kleinkauf (IMD Berlin-Potsdam), Corinna Woelke (MVZ Diamedis, Abteilung Mikrobiologie, Bielefeld), Ralf Ignatius (Labor 28, Berlin), Britt Hornei (Evangelisches Krankenhaus, Oberhausen), Gabriela Sitaru (MVZ Clotten, Freiburg), Eva-Maria Moench (Labor Quade, Köln), Heidrun Peltroche (Zentrum für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus), Christine Pilz, Anja Prantz (ELBLAB GmbH Zentrum für Labormedizin), Thomas Krause (Labor Westsachsen, Zwickau), Marika Roch (Zentrum für Diagnostik am Klinikum Chemnitz, Fachbereich Mikrobiologie, Chemnitz), Petra Spornraft-Ragaller (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Carl-Gustav-Uniklinikum Dresden), Olga Giannoulaki, Christian Berger (Amedes MVZ für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Halle/Leipzig), Andreas Knaust, Andreas Diefenbach (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH), Holger Rüssmann, Michael Lefmann (HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin), Marcus

Thomé (Klinikum Kassel GmbH, Institut für Labormedizin), Anja Potthoff, Norbert Brockmeyer (WIR „Walk In Ruhr“, Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Ruhr Universität Bochum), Moritz Brandstetter (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsmedizin Mainz), Sabine Gfrörer (Institut für Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene IKMKH, Regionale Kliniken Holding RKH GmbH Ludwigsburg), Christian Aepinus (Synlab MVZ Weiden GmbH), Frieder Fuchs, Paul Higgins (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität zu Köln), Christine Schindel (Institut für Labordiagnostik und Hygiene, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden), Matthias Imöhl, Gerhard Haase (LDZ, Uniklinikum Aachen), Christian Bogdan (Mikrobiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen), Astrid Kirch (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart).

Ein weiterer Dank geht an RKI Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus anderen Fachgebieten des Robert Koch-Instituts, welche essentielle Unterstützung im Projekt geleistet haben: Matthias Eckardt, PAE, für die Unterstützung zu statistischen Analysen. Petra Kurzendörfer und Dr. Oliver Drechsel, MF2, für Ihre Unterstützung zur Genomsequenzierung und Bioinformatik. Dr. Jennifer Bender, Fachgebiet 13 und European Public Health Microbiology Training Programme (EUPHEM) für die Mitarbeit bei der Auswertung von *Neisseria gonorrhoeae* Ganzgenomisolaten.

Für die Unterstützung und Expertise im Bereich Antibiotika Resistenz und Ermöglichung der Nutzung der Daten aus Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) danken wir FG37 des RKI (Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch): Dr. Tim Eckmanns, Dr. Ines Noll und Marcel Feig. Für die technische Expertise und Unterstützung im IT-Bereich danken wir Bernd Reinhardt aus FG31 (Datenmanagement).

Die Aufgaben im Projekt wurden von wechselnden studentischen Hilfskräften unterstützt. Wir bedanken uns herzlich bei Jonas Bagola, Ezgi Cirpan, Niko Neumann und Rami Lamloumi.

Dem Bundesministerium für Gesundheit danken wir für die großzügige Förderung des Projektes.

Berlin, April 2021

## 1. Zusammenfassung

Die Gonorrhö ist mit ca. 100.000 jährlich gemeldeten Fällen die zweithäufigste sexuell übertragbare Infektionskrankheit in der Europäischen Union und gleichzeitig mit 87 Millionen jährlichen Fällen die global dritthäufigste sexuell übertragbare Erkrankung weltweit. Da in Deutschland derzeit keine generelle Meldepflicht für die Gonorrhö besteht, können keine verlässlichen Angaben zur Gesamtinzidenz in Deutschland gemacht werden. Lediglich der Labornachweis von *Neisseria gonorrhoeae*, dem Erreger der Gonorrhö, mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber der wichtigen therapeutischen Antibiotika Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon verpflichtet seit März 2020 zur nicht-namentlichen Meldung an das Robert Koch-Institut (RKI).

Die Gonorrhö zeigt ein vielgestaltiges klinisches Bild mit Urethritis, Proktitis und Pharyngitis bis hin zur disseminierten Gonokokkeninfektion, wobei der Erkrankung eine hohe klinische Relevanz zukommt. Besonders bei Frauen besteht ein erhöhtes Risiko aufsteigender Infektionen, einhergehend mit ernstzunehmenden Komplikationen und Spätfolgen. Zudem kann eine Gonokokkeninfektion das Risiko erhöhen, eine HIV-Infektion zu erwerben oder zu übertragen. In den letzten Jahren kam es bei Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* zu einer besorgniserregenden weltweiten Ausbreitung von Resistenzen gegenüber wichtigen therapeutisch eingesetzten Antibiotika. Seit einigen Jahren betrifft dies auch die bisher erfolgreich einsetzbaren Cephalosporine der 3. Generation, Cefixim und Ceftriaxon. Eine weitere Ausbreitung bereits sporadisch auftretender multiresistenter Keime und damit die Unbehandelbarkeit von Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* wird befürchtet.

Um einen Überblick über die Resistenzlage in Deutschland zu erhalten und somit zielgerichtete Maßnahmen im Gesundheitswesen zu ermöglichen, besteht im Rahmen des Go-SURV Projekts seit 2013 eine Zusammenarbeit zwischen dem RKI und dem Konsiliarlabor für Gonokokken mit einem deutschlandweiten Labornetzwerk. Die teilnehmenden Labore senden regelmäßig Isolate und übermitteln epidemiologische bzw. diagnostische Daten. Gleichzeitig wird die Datenqualität der einsendenden Labore durch regelmäßige qualitätssichernde Maßnahmen überprüft und verbessert.

In der vorliegenden Berichtsperiode (2016-2020) konnten 2443 Isolate, eingesendet von 83 verschiedenen deutschen Laboren, zentral nachgetestet und weiter untersucht werden. Der größte Teil der Isolate stammte von Männern (88%). Der Altersmedian betrug 33 Jahre bei Männern und 29 Jahre bei Frauen. Eine besorgniserregende Resistenzentwicklung über den Berichtszeitraum konnte für das wichtige Makrolid-Antibiotikum Azithromycin festgestellt werden. Während im Jahr 2016 5% aller im Rahmen des Go-SURV Projektes untersuchten Isolate eine Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum aufwiesen, waren es im Jahr 2020 bereits über 12% aller Isolate. Der Anteil an Isolaten mit Cefixim-Resistenz war in der Berichtsperiode leichten Schwankungen unterworfen. Jedoch konnte nach einem Höhepunkt von 1,9% an resistenten Isolaten im Jahr 2018 zuletzt wieder ein Rückgang auf 0,8% im Jahr 2020 beobachtet werden. Für das wichtige Cephalosporin Ceftriaxon wurde lediglich im Jahr 2018 ein resistentes Isolat im Rahmen des Projektes festgestellt. Für dieses Antibiotikum konnten jedoch über den Berichtszeitraum leichte Verschiebungen im sensiblen Bereich hin zu höheren MHK-Werten festgestellt werden.

Durch die erweiterte molekulargenetische Analyse der Isolate und die Überlagerung mit phänotypischen Empfindlichkeitsdaten konnten weitere wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Insgesamt konnten sechs phylogenetische Kladen (Gruppen näher verwandter Isolate) festgestellt werden, welche mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber der therapeutisch wichtigen Antibiotika

Azithromycin, Cefixim und Ceftriaxon assoziiert waren. Mehrere solcher Kladen mit Resistenzen oder verminderte Empfindlichkeit gegenüber einem dieser Antibiotika konnten gezeigt werden. Als alarmierend kann jedoch die Zunahme von Isolaten zugehörig zu einer Klade (Klade F) bezeichnet werden, welche mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber allen drei aufgeführten, therapeutisch essentiellen Antibiotika assoziiert war. Diese Erreger wurden verstärkt aus extragenitalen Lokalisationen (z.B. anal/rektal, pharyngal) bei Männern isoliert. Eine weitere Klade (Klade C) wies ebenso verminderte Empfindlichkeit gegenüber den Cephalosporinen sowie Azithromycin auf. Der Anteil von Isolaten dieser Klade reduzierte sich jedoch nach einem Höhepunkt im Jahr 2017 (ca. 7% aller untersuchten Isolate) im restlichen Berichtszeitraum kontinuierlich bis auf <1% im Jahr 2020.

In der vorliegenden Berichtsperiode wurden mehrere Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Antibiotikaempfindlichkeitstestung in deutschen Laboren durchgeführt. Im Jahr 2018 wurde erfolgreich ein Ringversuch durchgeführt, an dem 21 Labore aus dem Netzwerk teilnahmen. Es zeigte sich, dass die in den Laboren angewendeten Protokolle zur Empfindlichkeitstestung uneinheitlich waren. In einer analytischen Studie konnte gezeigt werden, dass diese Protokolle einen Einfluss auf die Ergebnisse der Testung haben können. Eine ausgearbeitete, einheitliche Standardanweisung (SOP) könnte somit zu einer erheblichen Verbesserung der Testqualität beitragen. Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden im Rahmen von durchgeführten theoretischen und praktischen Trainings gesetzt, sowie durch regelmäßige Rückmeldung der erhobenen Nachtestungsergebnisse von Isolaten an die einsendenden Labore.

Im Rahmen des Go-SURV-Projekts wurde damit der zentrale Beitrag zur Surveillance und Einschätzung von Resistenzentwicklungen bei *Neisseria gonorrhoeae* in Deutschland umgesetzt. Damit war es möglich, Public Health-relevante Maßnahmen, wie beispielsweise die Entwicklung einer aktualisierten S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gonorrhö, entscheidend voranzutreiben und mitzugestalten. Die molekulare Surveillance in Verbindung mit der phänotypischen Resistenztestung und der epidemiologischen Daten ermöglichte eine Abschätzung von Resistenzentwicklungen und deren Verbreitungsmustern in Deutschland sowie eine Einordnung in den europäischen und internationalen Kontext. Die im Go-SURV erhobenen Daten wurden als Beitrag Deutschlands im Rahmen der europaweiten Resistenzsurveillance von *Neisseria gonorrhoeae*, dem EURO-GASP Projekt, an das ECDC übermittelt und waren damit ein wichtiger Beitrag für die Einschätzung der gesamteuropäischen Resistenzsituation.

## 2. Hintergrund und Einleitung

Mit über 100.000 Fällen im Jahr 2018 ist die Gonorrhö die zweithäufigste gemeldete sexuell übertragbare Infektion (STI) in der Europäischen Union (1). Weltweit treten nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) jährlich 87 Millionen neue Fälle auf, wodurch Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* (NG) die global dritthäufigste STI darstellen (2).

In Deutschland gibt es derzeit keine generelle Meldepflicht für die Gonorrhö, wodurch Aussagen zur Gesamtinzidenz schwierig sind. Lediglich im Bundesland Sachsen besteht seit 2001 eine Meldepflicht für den direkten Nachweis von NG, wobei sich die dortige Inzidenz zwischen den Jahren 2001 und 2019 verzehnfacht hat (3). Im März 2020 wurde in Deutschland eine nicht-namentliche Meldepflicht für Erregernachweise von NG mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber den Antibiotika Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon eingeführt (4).

Die Gonorrhö ist von hoher klinischer Relevanz und zeigt ein vielgestaltiges klinisches Bild mit Urethritis, Proktitis und Pharyngitis bis hin zur disseminierten Gonokokkeninfektion. Bei Frauen verläuft die Erkrankung im Vergleich zur Gonorrhö des Mannes deutlich häufiger asymptomatisch mit erhöhtem Risiko von aufsteigenden Infektionen. NG Infektionen sind eine wesentliche Ursache von chronischen Entzündungen des kleinen Beckens, Unfruchtbarkeit, sowie von Fehlgeburten im ersten Trimester und extrauterinen Schwangerschaften. Zusätzlich können Infektionen mit NG die Empfänglichkeit für und das Übertragungsrisiko von HIV erhöhen (5).

Resistenzentwicklungen bei NG sind ein globales Problem bei der Behandlung und Kontrolle der Gonorrhö (6). Innerhalb der letzten Jahrzehnte entwickelte der Erreger Resistenzen gegen alle wesentlichen Antibiotikaklassen, darunter Penicilline, Tetracycline, Makrolide sowie Fluorchinolone und seit einigen Jahren auch gegen Cephalosporine der dritten Generation. In aktuellen Leitlinien werden derzeit die Antibiotika Azithromycin, Cefixim und Ceftriaxon zur Behandlung der Gonorrhö empfohlen (7). Allerdings lag die Prävalenz von NG-Isolaten mit Resistenz gegen Cefixim bzw. Azithromycin im Jahr 2018 EU-weit bei 1,4% bzw. 7,6%. Zudem traten in den letzten Jahren bereits vereinzelt Erreger auf, welche gegen das Erstlinientherapeutikum Ceftriaxon resistent waren (8). Weltweit, darunter auch in der EU, sind Erkrankungsfälle mit Erregern dokumentiert, welche Resistenzen gegen alle Leitlinien-gerechten Antibiotika aufwiesen und die infolge dessen nur mit hohem Aufwand behandelt werden konnten (9, 10). Vor diesem Hintergrund warnen die WHO und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) vor der Ausbreitung von NG-Infektionen generell, einhergehend mit zunehmender Unbehandelbarkeit auf Grund von Antibiotikaresistenzen (AMR). In einem aktuellen Aktionsplan fordert das ECDC die EU-Mitgliedstaaten zur Einführung und Weiterentwicklung von Strategien und Maßnahmen zur Kontrolle der AMR des Erregers auf (11). Die WHO priorisiert *N. gonorrhoeae* als eines der Bakterien, für welche dringend neue Antibiotika benötigt werden (12). Des Weiteren fordert die WHO die Länder auf, eine umfangreiche Surveillance und starke Labornetzwerke aufzubauen, um ein tragfähiges Monitoring der AMR bei *N. gonorrhoeae* zu ermöglichen und darauf aufbauend schlagkräftige Interventionen implementieren zu können (13). In der kürzlich durch das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das RKI erstmals für Deutschland erarbeiteten Erregerliste zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum gemäß §35 a SGB V wird NG ebenfalls hoch priorisiert und die entwickelnden Einrichtungen bei der Zulassung der neuen Substanz von dem Nachweis eines Zusatznutzens befreit<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung\\_als\\_Reserveantibiotikum.html](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.html)

In Deutschland liefert das durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Projekt Go-SURV (Deutsche Gonokokken Resistenz Surveillance) Daten zur Antibiotikaresistenz von NG (14). Die Zusammenarbeit des RKIs mit dem seit März 2020 am RKI angesiedelten Konsiliarlabor für Gonokokken und einem deutschlandweiten Labornetzwerk ermöglicht die systematische Sammlung und Analyse von Daten und Proben (14). Die teilnehmenden Labore senden regelmäßig NG-Isolate und epidemiologische Daten zu diagnostizierten NG-Infektionen an das RKI. Dieses Labornetzwerk ermöglicht einen besseren Überblick über die Resistenzlage in Deutschland, wodurch evidenzbasiert Therapieleitlinien angepasst werden können und somit zielgerichtete Maßnahmen im Gesundheitswesen getroffen werden können.

### 3. Ziele des Go-SURV-Projekts

Im Projekt Go-SURV wurden zwei Hauptziele verfolgt, die jeweils durch ein Arbeitspaket abgedeckt wurden. Als erstes wesentliches Ziel wurde der Ausbau und die Stärkung der epidemiologischen Aussagekraft der Resistenz-Surveillance bei NG in Deutschland im Projekt umgesetzt. Das zweite wichtige Ziel stellte die Qualitätssicherung der Antibiotikaempfindlichkeitstestung von NG in deutschen Laboren dar.

Spezifische Ziele waren:

- der qualitative und quantitative Ausbau der epidemiologischen Resistenz-Surveillance von NG in Deutschland durch eine breitere geographische Abdeckung sowie eine breitere Erhebung epidemiologischer Daten,
- der Ausbau der molekularepidemiologischen Surveillance von NG in Deutschland,
- das Monitoring der Qualität der Resistenztestung in Laboren in Deutschland,
- die Befragung von Laboren zur Praxis der Resistenztestung,
- die Durchführung von Ringversuchen zur Resistenztestung von NG in Deutschland,
- die Steigerung der Kompetenz zur Resistenztestung von NG in Laboren in Deutschland,
- die Generierung von Daten als Grundlage zur Entwicklung von Empfehlungen für zielgerichtete Präventionsmaßnahmen im Gesundheitswesen,
- die Umsetzung erforderlicher Maßnahmen zur Bekämpfung von antimikrobiellen Resistenzen im STI-Bereich, die in der nationalen Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen der Bundesregierung als drängendes Problem benannt werden.

### 4. Methodik und Datenfluss

Die teilnehmenden Labore übermittelten Daten zum methodischen Vorgehen der in den Laboren durchgeführten NG-Diagnostik sowie die Ergebnisse der eigenen Empfindlichkeitstestungen an das RKI. Des Weiteren erfasste das RKI grundlegende epidemiologische Daten zu den jeweiligen Patienten. Parallel dazu sendeten die teilnehmenden Labore NG-Isolate an das Konsiliarlabor für Gonokokken, wo Nachtestungen durchgeführt wurden. Der Datenfluss zwischen Laboren und Robert Koch-Institut (Epidemiologie, Konsiliarlabor und Molekulargenetik) ist in Abbildung 1 dargestellt.

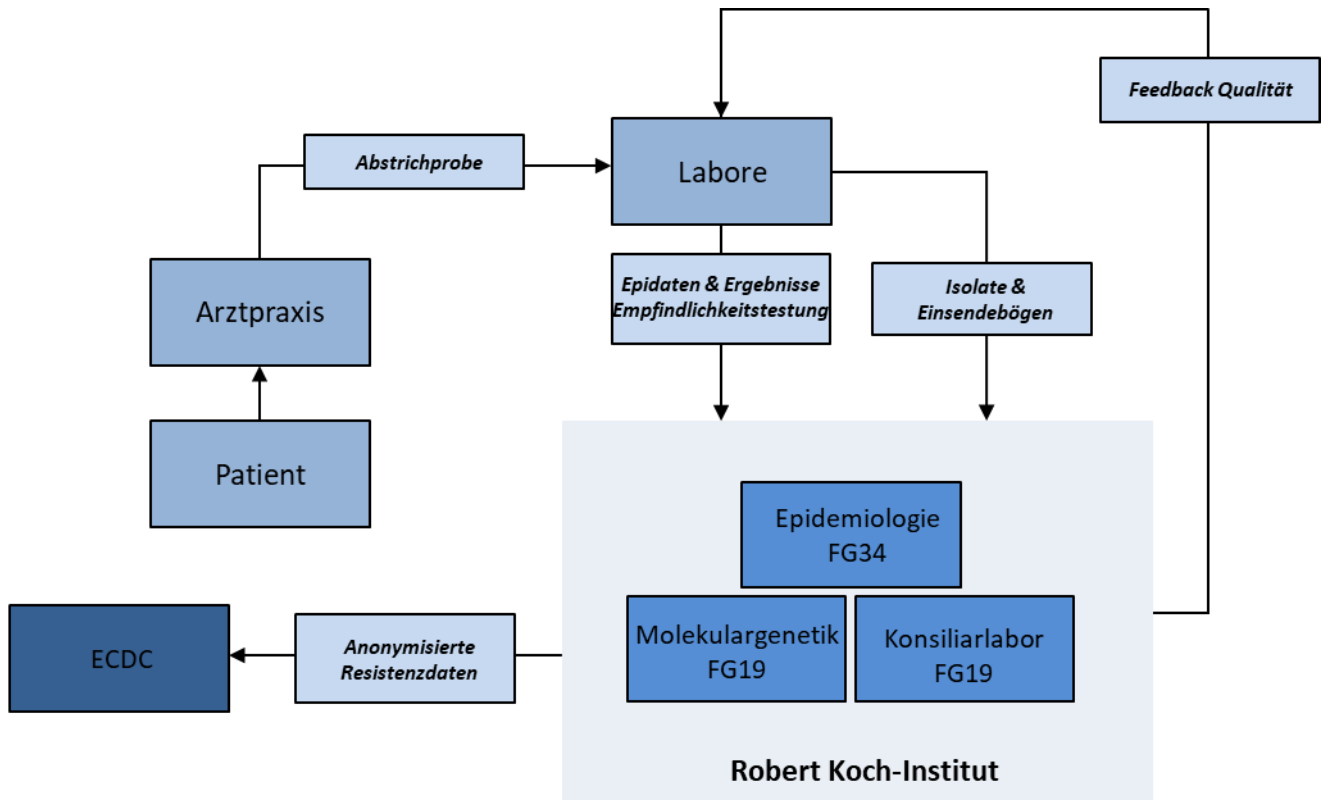


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Datenflusses im Go-SURV-Projekt



## 5. Ergebnisse

### 5.1 Auswertung der epidemiologischen Daten 2016-2020

#### 5.1.1 Herkunft der Einsendungen

Im Zeitraum 2016-2019 wurden 2443 Empfindlichkeitstestungen von Isolaten aus insgesamt 83 am Go-SURV teilnehmenden Laboren berichtet. Im Jahr 2020 waren 47 Labore aktive Einsender von Isolaten.

Für 668 (27,3%) der eingesendeten und im Konsiliarlabor nachgetesteten Isolate war die dreistellige Postleitzahl der Patientin bzw. des Patienten bekannt, für 603 (24,7%) weitere Isolate die Postleitzahl der Arztpraxis. Für die restlichen 1172 Isolate (48,0%) waren weder Postleitzahl der Patientinnen bzw. Patienten noch jene der Arztpraxis bekannt. Abbildung 2A zeigt die Herkunft der Einsendungen nach Postleitzahl der Patientinnen und Patienten oder der besuchten Arztpraxis. Abbildung 2B zeigt die Herkunft der Isolate nach dem Standort des einsendenden Labors.

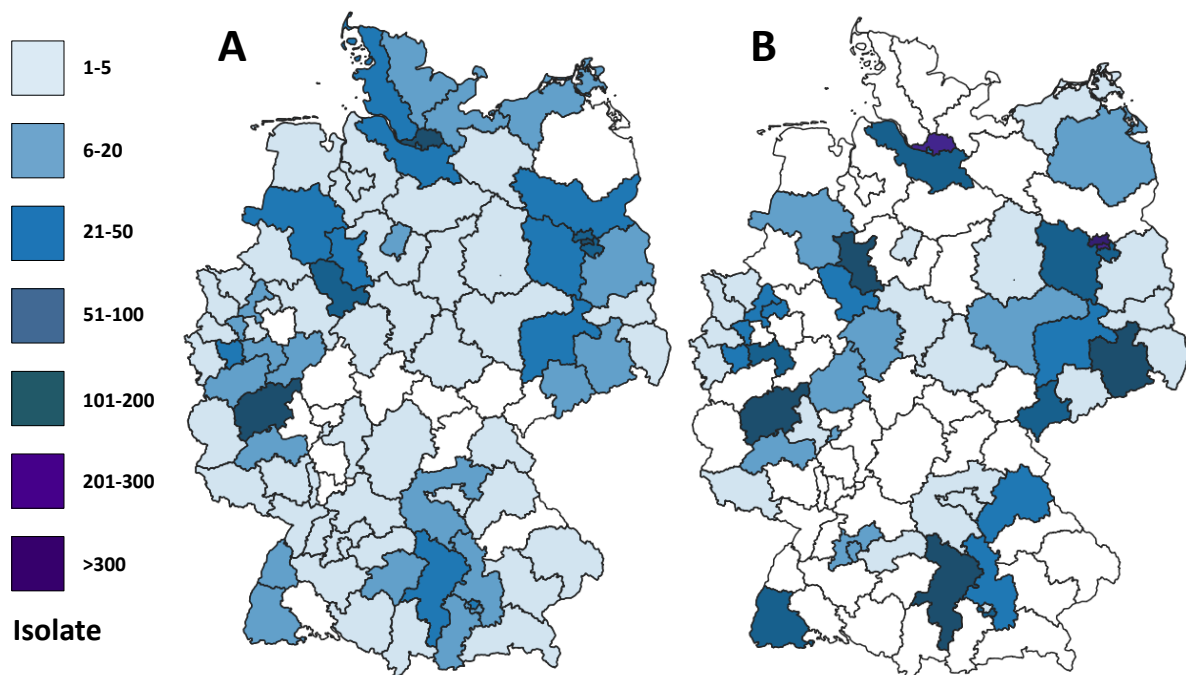


Abbildung 2: A. Herkunft der Isolate 2016-2020 nach zweistelliger Postleitzahl der Patientinnen und Patienten bzw. der Arztpraxis (n=1271). B. Herkunft der Isolate nach dem Laborstandort (n=2439)

Der Laborstandort erlaubt lediglich eingeschränkte Rückschlüsse auf den Wohnort bzw. gewöhnlichen Aufenthaltsort der jeweiligen Patientinnen und Patienten. Die Wohnortdaten der Patientinnen und Patienten bzw. der Arztpraxen gemeinsam mit den Laborstandorten zeigen, dass eine größere Anzahl von Isolaten von Patientinnen und Patienten aus den Ballungsräumen Berlin, Dresden und Hamburg sowie Rhein/Ruhr untersucht wurde. Aus anderen Regionen insbesondere in Bayern und Baden-Württemberg sowie Hessen und aus Nordrhein-Westfalen wurden weniger Proben eingesendet.

### 5.1.2 Epidemiologische Daten der Patientinnen und Patienten

Von den 2443 ergänzenden Datensätzen zu den eingesendeten und getesteten Isolaten stammten 88,3% von Männern und 10,5% von Frauen. Für 1,2% der Datensätze lagen keine Angaben zum Geschlecht vor.

Altersangaben lagen für 99,4% aller Datensätze vor. Der Altersmedian lag bei Frauen bei 29 Jahren, bei Männern bei 33 Jahren. Die getesteten Männer waren signifikant älter als die Frauen ( $p < 0.01$ , Mann-Whitney-U-Test). Die Altersverteilung nach Geschlecht ist in Abb. 2 dargestellt. Die meisten Isolate von Frauen stammten von Patientinnen der Altersgruppe von 20-24 Jahren. Bei den Männern stammten die meisten Einsendungen aus der Altersgruppe der 25-29-Jährigen.

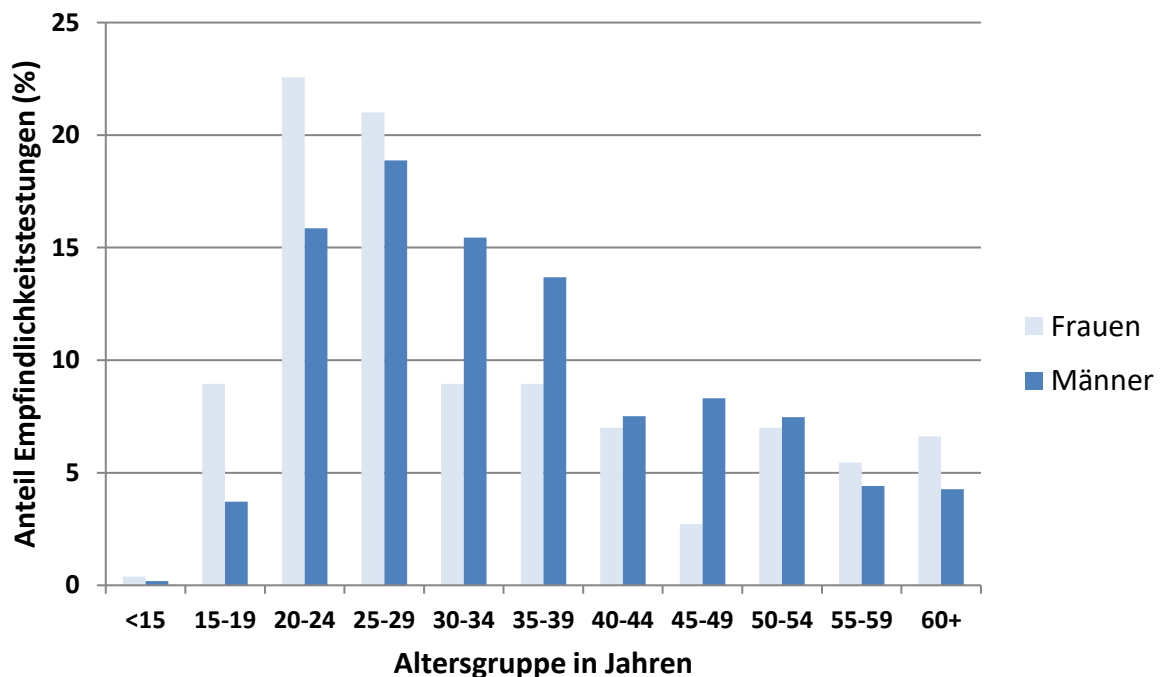


Abbildung 3: Durchgeführte Empfindlichkeitstestungen nach Alter und Geschlecht in den Jahren 2016-2020 (n=2413)

Für 66,2% der Proben wurde angegeben, aus welchem klinischen Versorgungstyp die Datensätze eingesendet wurden. Für Männer stammten davon die meisten Datensätze von Urologinnen oder Urologen (n=909; 63,4%), gefolgt von Datensätzen aus der Dermatologie (n=170; 11,9%). Der weitaus größte Anteil an Proben von Frauen wurden in der Gynäkologie abgenommen (n=135; 78,0%).

Für 97,6% der Isolate wurden Daten zur Abnahmeregion der Probe übermittelt. Die meisten Proben von Männern waren urethrale Abstriche (n=1822; 86,0%) gefolgt von rektalen Abstrichen (n=102; 4,8%). Bei Frauen machten Cervixabstriche den größten Anteil aus (n=121; 48,6%); als zweithäufigster Entnahmeort wurde die Vagina angegeben (n=55; 22,1%).

## 5.2 Nachtestungsergebnisse der Empfindlichkeitstestung

### 5.2.1 Eingesendete und zentral Nachgetestete Isolate 2016-2020

Mit Ausnahme des Jahres 2018 wurden in allen Berichtsjahren über 700 Isolate zur Nachtestung an das RKI eingeschendet. In den Jahren 2016-2018 konnten jeweils über 70% dieser Einsendungen am RKI angezüchtet und auf Antibiotikaempfindlichkeit getestet werden (Tabelle 1). Im Jahr 2018 sank dieser Anteil auf 62% aller Proben. Hier lag einerseits der Anteil an nicht vital angekommenen („nicht anzüchtbar“) über jenem der Vorjahre. Andererseits war auch der Anteil an Einsendungen besonders hoch, welche von den einsendenden Laboren fälschlicherweise als NG identifiziert wurden. Im Jahr 2020 stieg der Anteil an anzüchtbaren Proben wieder an und es konnte ein größerer Anteil der Proben zentral nachgetestet werden.

Tabelle 1: Eingesendete Isolate 2016-2020

Isolate	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Einsendungen</b>	<b>702</b>	<b>734</b>	<b>566</b>	<b>755</b>	<b>793</b>
<b>Davon anzüchtbar</b>	<b>517 (73,7%)</b>	<b>517 (70,4%)</b>	<b>429 (75,8%)</b>	<b>468 (62,0%)</b>	<b>517 (65,2%)</b>
nicht-anzüchtbar	138 (19,7%)	137 (18,7%)	96 (17,0%)	192 (25,4%)	276 (34,8%)*
verunreinigt	20 (2,9%)	42 (5,7%)	11 (1,9%)	4 (0,5%)	n.a.*
keine NG	27 (3,9%)	38 (5,2%)	30 (5,3%)	91 (12,1%)	n.a.*

\*im Jahr 2020 wurden auf Grund einer Umstellung der Dokumentation und Methodik alle Proben, aus welchen keine Nachtestung erfolgen konnte, als „nicht-anzüchtbar“ gewertet.

### 5.2.2 Entwicklung der Resistenzlage 2016-2020

Die im Konsiliarlabor auf Empfindlichkeit nachgetesteten Proben (n=2443) und deren Eingruppierung nach dem im Abnahmejahr jeweils gültigen EUCAST-Standard sind in Abbildung 4 dargestellt.

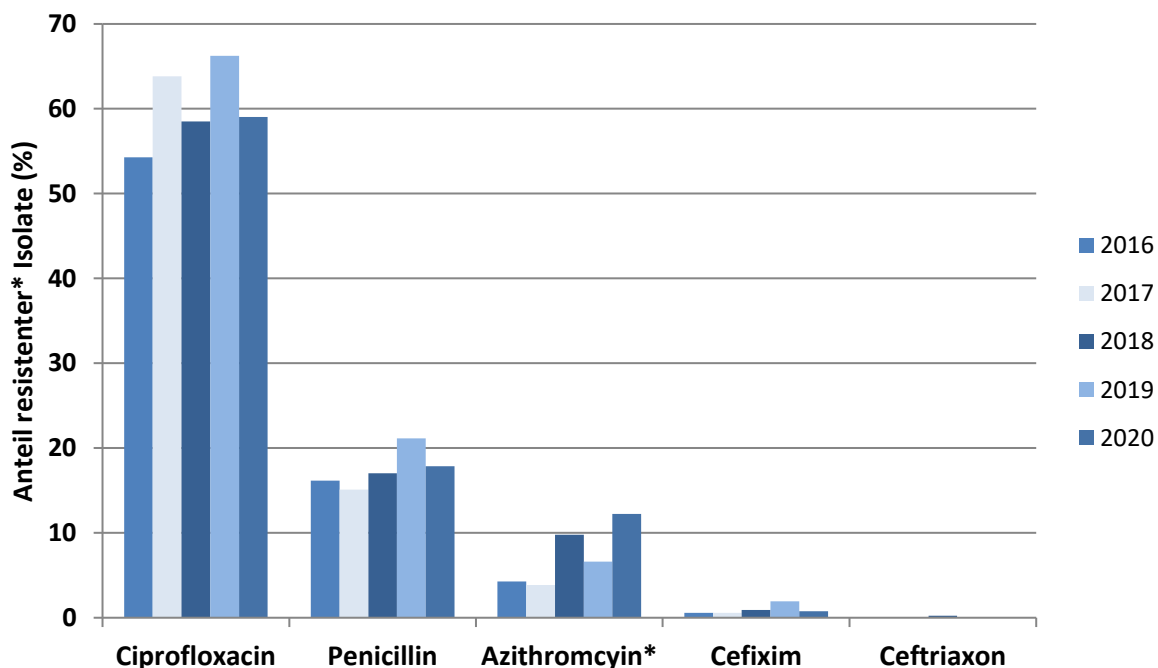


Abbildung 4: Resistenzanteile aller im Konsiliarlabor getesteten Isolate aus den Jahren 2016-2020. \*Für Azithromycin wird für seit dem Jahr 2019 nach EUCAST ein epidemiologischer Grenzwert herangezogen.

Für das wichtige Erstlinientherapeutikum Ceftriaxon, ein Cephalosporin der dritten Generation, wurde im Jahr 2018 ein resistentes Isolat mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 0,19 mg/L beobachtet (Resistenzanteil 2018: 0,2%). Alle übrigen getesteten Isolate im Zeitraum 2016-2020 waren gegenüber Ceftriaxon als empfindlich einzustufen. Im Jahr 2019 wurde ein Isolat mit einer als vermindert empfindlich einzustufenden MHK von 0.125 mg/L gemessen.

Bezüglich der Resistenzanteile für Cefixim, einem weiteren Cephalosporin der dritten Generation, konnte in den Jahren 2016-2019 ein leichter Anstieg verzeichnet werden, welcher sich im Jahr 2020 nicht fortsetzte. Während im Jahr 2018 der Anteil an Cefixim-resistenten Isolaten bei 0,9% lag (4/429 Isolate), wurde im Jahr 2019 mit 1,9% der höchste Resistenzanteil für dieses Antibiotikum verzeichnet (9/468 Isolate). Im Jahr 2020 reduzierte sich dieser Anteil wieder auf 0,8% (4/515 Isolate). Dieser Rückgang kann vermutlich einerseits auf die seit 2018 bestehende Nichtverfügbarkeit des Antibiotikums Cefixim in Deutschland zurückgeführt werden. Andererseits wird Cefixim in aktuell gültigen Behandlungsleitlinien für eine kalkulierte Therapie nur noch eingeschränkt empfohlen.

Die Anteile resistenter Isolate gegenüber Ciprofloxacin und Penicillin lagen über alle Jahre auf hohem Niveau. Für das Fluorchinolon Ciprofloxacin wurden in allen Jahren Resistenzanteile von deutlich über 50% beobachtet. Der höchste Anteil an Ciprofloxacin-resistenten Isolaten wurde mit 66,2% im Jahr 2019 dokumentiert (310/468 Isolate). Für das Antibiotikum (Benzyl-)Penicillin lagen die Resistenzanteile mit über 15% in allen berichteten Jahren ebenso deutlich über dem von der WHO empfohlenen Grenzwert von 5%, ab welchem ein Antibiotikum nicht mehr zur Behandlung eingesetzt werden sollte. Der höchste Wert für (Benzyl-)Penicillin wurde mit einem Resistenzanteil von 21,2% im Jahre 2019 beobachtet (99/468 Isolate).

Die Resistenzanteile für Azithromycin lagen über alle Jahre auf erhöhtem Niveau und stiegen 2020 gegenüber den Vorjahren weiter. Für dieses Antibiotikum gilt jedoch seit dem 1.1.2019 eine veränderte Einstufung nach EUCAST, wobei der Interpretation seit diesem Zeitpunkt ein epidemiologischer Grenzwert (ECOFF)<sup>2</sup> zu Grunde gelegt wird. Die Resistenzanteile von Azithromycin aus den Jahren 2016-2018 sind daher nicht mit jenen aus 2019 und 2020 vergleichbar.

Zur besseren Darstellung der Entwicklungen bei Azithromycin sind die Anteile der gemessenen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) aussagekräftiger. Bis einschließlich 2018 wurden Isolate mit MHK-Werten von 0,38 - 0,5 mg/L als „intermediär“ und Isolate mit MHK-Werten >0,5 mg/L als „resistent“ eingestuft. Seit 2019 gelten Isolate mit MHK-Werten >1 mg/L als über dem ECOFF. Über den Berichtszeitraum reduzierten sich die Anteile der Isolate im niedrigen, Azithromycin-sensiblen Bereich (MHK ≤0,25 mg/L) kontinuierlich von 86,6% in 2016 bis zu 65,2% in 2020. Im Gegenzug stiegen die Anteile an höheren MHKs über den Berichtszeitraum kontinuierlich an (Abbildung 5).

---

<sup>2</sup> ECOFF: höchste MHK eines Organismus ohne phänotypisch detektierbare, erworbene Resistenzmechanismen.

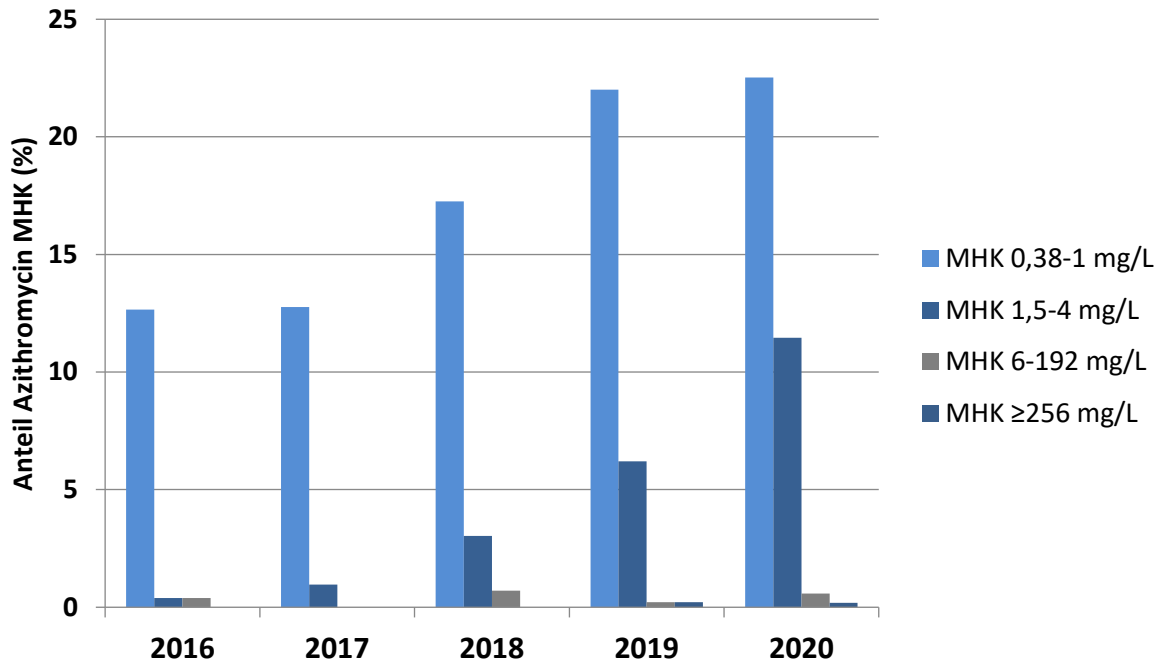


Abbildung 5: Anteil an in den Jahren 2016-2020 getesteten Isolaten mit minimaler Hemmkonzentration (MHK) >0.25 mg/L

Ein deutlicher Anstieg war im Bereich von MHK 0,38-1 mg/L zu verzeichnen. Diese Isolate galten bis einschließlich 2018 als intermediär bzw. resistent, liegen seit 2019 aber unter dem epidemiologischen Grenzwert. Besonders auffällig war der Anstieg jedoch bei Isolaten im Bereich zwischen MHK 1,5 und 4 mg/L (resistent bzw. >ECOFF). Während im Jahr 2016 lediglich 2 Isolate (0,4%) in diesem Bereich gemessen wurden, waren dies in 2020 bereits 59 Isolate (11,5%). In den Jahren 2019 und 2020 wurde jeweils ein Isolat mit MHK-Werten von  $\geq 256$  mg/L, sogenannter „high-level Resistenz“, dokumentiert.

## 5.2.3 Detaillierte Darstellung der erhobenen minimalen Hemmkonzentrationen

### 5.2.2.1 Ciprofloxacin

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 2443 Isolate auf Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin zentral am RKI nachgetestet. Die Verteilung der Ciprofloxacin-MHK für alle Berichtsjahre ist in Abbildung 6 gezeigt. Für dieses Antibiotikum wurden über die Jahre 2016-2020 keine deutlichen Veränderungen festgestellt. Lediglich im niedrigen, sensiblen Bereich (MHK  $\leq 0,002$ - $0,008$  mg/L) konnte eine leichte Verschiebung zu höheren Hemmkonzentrationen festgestellt werden.

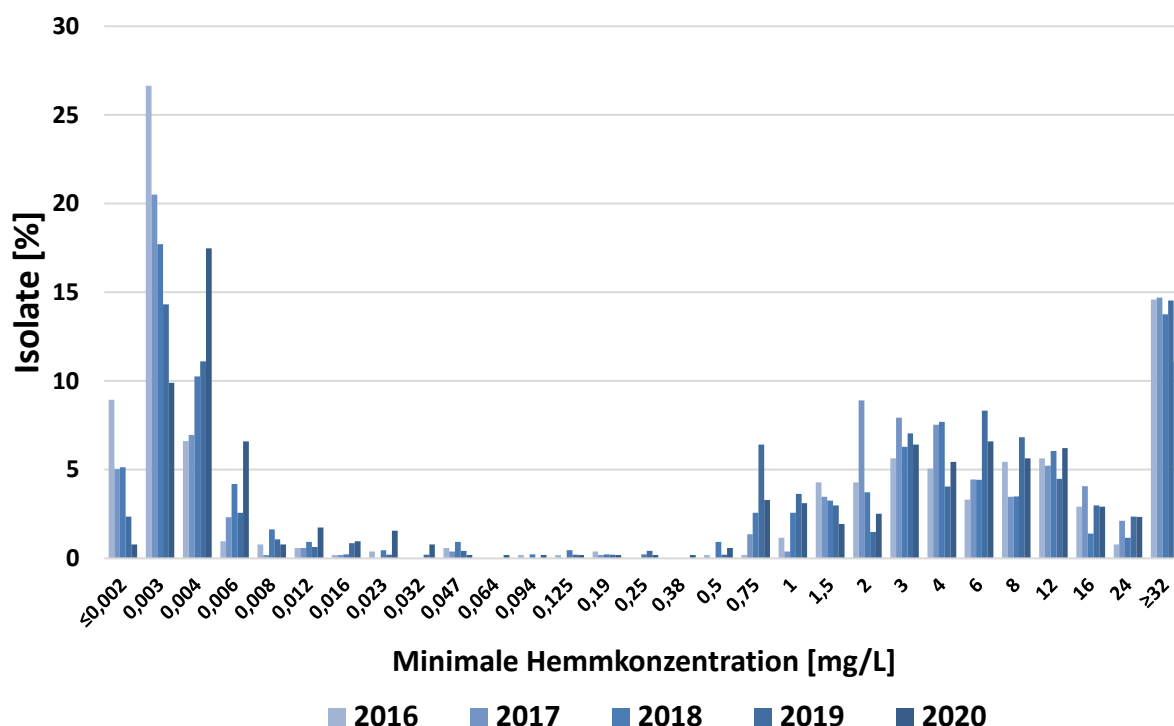


Abbildung 6: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Ciprofloxacin, 2016-2020

Die MHK50 bzw. MHK90- Werte beschreiben Antibiotika-Konzentrationen bei welchen das Wachstum von 50% bzw. 90% aller gemessenen Stämme inhibiert wurde. Für Ciprofloxacin waren die MHK50 und MHK90 Werte über den Berichtszeitraum stabil (Tabelle 2).

Tabelle 2: MHK50 bzw. MHK90 Ciprofloxacin (mg/L), 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	gesamt
<b>MHK50</b>	1,5	2	1,5	3	1,5	2
<b>MHK90</b>	32	32	32	32	32	32

### 5.2.2.2 Penicillin

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 2443 Isolate auf Empfindlichkeit gegenüber Penicillin getestet. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Penicillin-MHK für den Berichtszeitraum. Auch für Penicillin wurden über die Jahre 2016-2020 zum Großteil keine deutlichen Veränderungen festgestellt.

Jedoch war besonders nach 2016 eine Zunahme von hochresistenten Stämmen mit MHK-Werten  $\geq 32$  mg/L festzustellen.

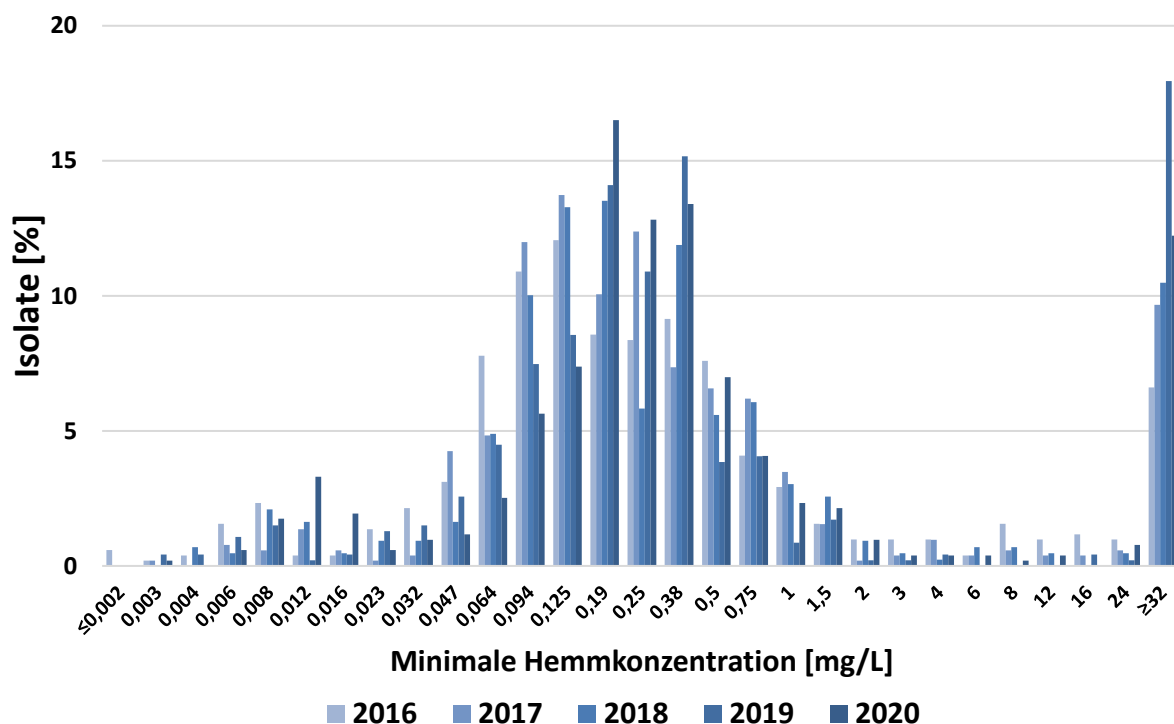


Abbildung 7: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Penicillin, 2016-2020

Die relativ stabile Werteverteilung für Penicillin zeigen sich ebenso in der MIC50 (Tabelle 3). Die Zunahme der MIC90 über den Berichtszeitraum bestätigt die bereits in der graphischen Darstellung gezeigte Zunahme an hochresistenten Stämmen.

Tabelle 3: MHK50 bzw. MHK90 Penicillin (mg/L), 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	gesamt
MHK50	0,19	0,25	0,19	0,25	0,25	0,25
MHK90	8	24	32	32	32	32

### 5.2.2.3 Azithromycin

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 2443 Isolate auf Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin getestet. Für Azithromycin wurde, wie bereits im Vorkapitel angesprochen, eine deutliche Rechtsverschiebung der MHK Werte im sensiblen sowie im niedrig-resistenten Bereich bzw. nahe dem epidemiologischen Grenzwert festgestellt. Diese Entwicklung war im Jahr 2019 besonders deutlich.

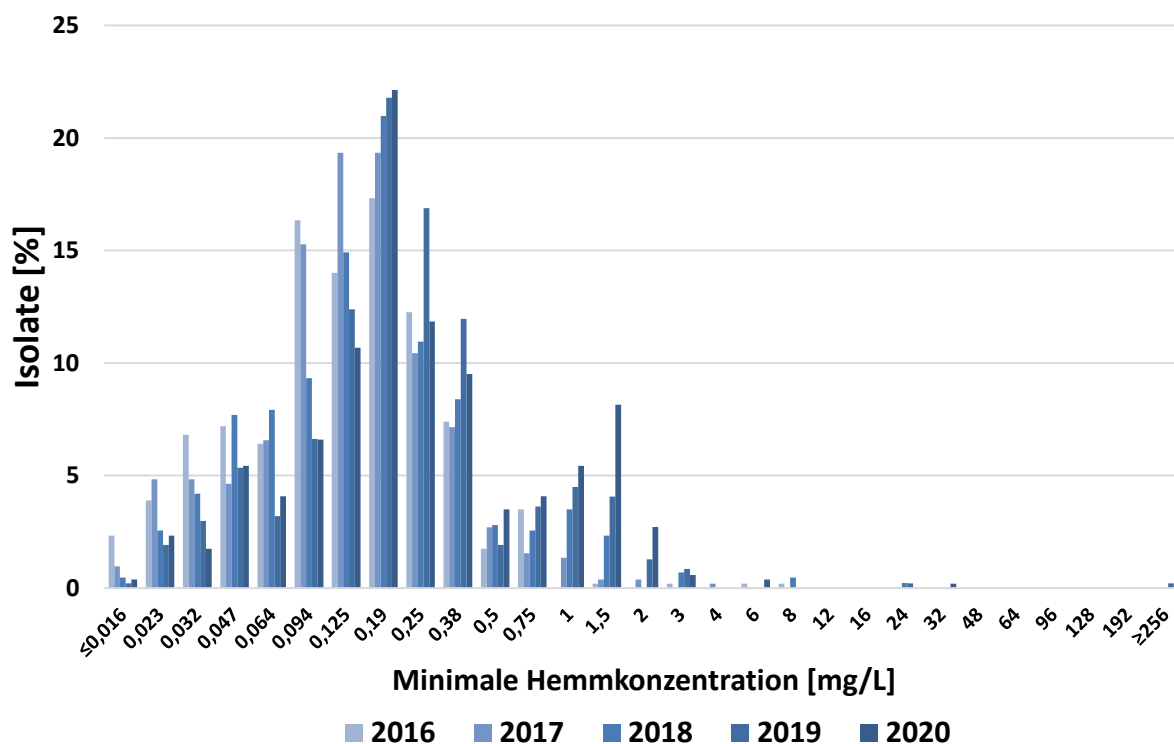


Abbildung 8: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Azithromycin, 2016-2020

Die deutliche Entwicklung hin zu höheren MHK-Werten spiegelt sich auch in der leichten Zunahme der MIC50 wieder, vor allem aber in der kontinuierlichen Zunahme der MIC90 über den Berichtszeitraum, welche sich von 2016/2017 zu 2020 vervierfacht hatte (Tabelle 4).

Tabelle 4: MHK50 bzw. MHK90 Azithromycin (mg/L), 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	gesamt
<b>MHK50</b>	0,125	0,125	0,19	0,19	0,19	0,19
<b>MHK90</b>	0,38	0,38	0,5	1	1,5	0,75

#### 5.2.2.4 Cefixim

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 2443 Isolate auf Empfindlichkeit gegenüber Cefixim getestet. Isolate mit MHK-Werten im niedrigen sensiblen Bereich machen den überwiegenden Anteil an allen gemessenen Isolatoren über den gesamten Berichtszeitraum aus. Deutliche MHK Entwicklungen konnten nicht ausgemacht werden (Abbildung 9).



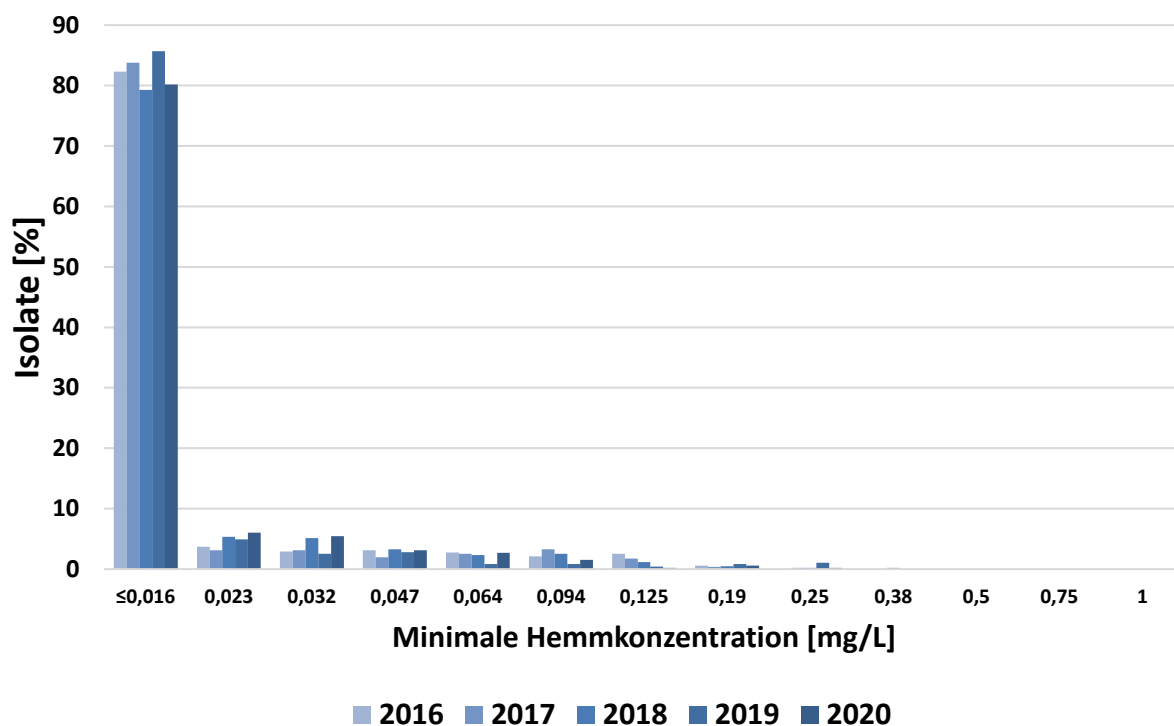


Abbildung 9: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Cefixim, 2016-2020

Der konstante, große Anteil an Isolaten mit sehr niedrigen MHK Werten im sensiblen Bereich zeigt sich in der MIC50 (Tabelle 5). Der niedrigste MIC90 Wert konnte mit 0,016 mg/L im Jahr 2019 festgestellt werden. In diesem Jahr wurde zwar der höchste Anteil an Cefixim-resistenten Isolaten (MHK >0,125 mg/L) erhoben (vgl. Vorkapitel), jedoch war gleichzeitig der höchste Anteil an Isolaten mit MHK-Werten ≤0,016 zu verzeichnen.

Tabelle 5: MHK50 bzw. MHK90 Cefixim (mg/L), 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	gesamt
<b>MHK50</b>	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
<b>MHK90</b>	0,047	0,047	0,047	0,016	0,032	0,032

### 5.2.2.5 Ceftriaxon

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 2441 Isolate auf Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon getestet. Auch bei diesem Cephalosporin machten Isolate im sehr niedrigen, sensiblen Bereich den größten Teil an Isolaten aus (Abbildung 10). Auf Grund der größeren Messgenauigkeit im sensiblen Bereich ≤0,016 mg/L ist auch eine genauere Differenzierung möglich. Auffallend ist, dass sich der Anteil an Isolaten mit MHK ≤0,002 von über 40% (2016-2018) auf knapp unter 30% (2019-2020) reduzierte. Im Gegenzug dazu erhöhte sich in den Jahren 2019-2020 der Anteil von Isolaten im Bereich von 0,004-0,012 mg/L.

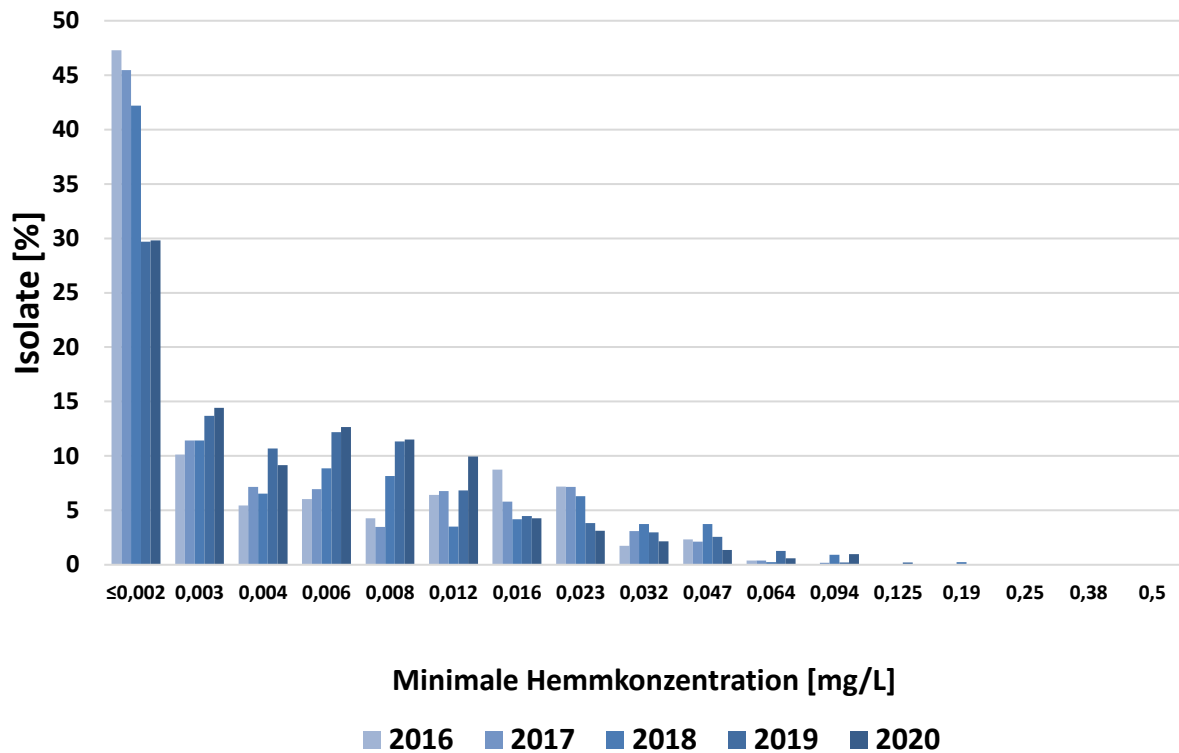


Abbildung 10: Verteilung der minimalen Hemmkonzentration für Ceftriaxon, 2016-2020

Diese Entwicklungen bzw. leichten Verschiebungen zeigen sich ebenso in den MHK50 bzw. MHK90 Werten (Tabelle 6).

Tabelle 6: MHK50 bzw. MHK90 Ceftriaxon (mg/L), 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	gesamt
<b>MHK50</b>	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,003
<b>MHK90</b>	0,023	0,023	0,023	0,023	0,016	0,023

### 5.3 Übereinstimmung der Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen aus den teilnehmenden Laboren mit den Nachtestungen im Konsiliarlabor 2016-2020

Für die Jahre 2016-2020 wurden als Basis für die Qualitätssicherung der NG-AMR-Diagnostik in Deutschland die Übereinstimmungen bzw. Abweichungen der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) zwischen den in den teilnehmenden Laboren durchgeführten Testungen und den entsprechenden Nachtestungen im Konsiliarlabor bestimmt.

Abweichungen können die Interpretation der Resistenztestung erheblich beeinflussen (Tabelle 7-Tabelle 11). Sie können zu einer abweichenden Einordnung des jeweiligen Gonokokken-Isolats als sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) oder resistent (R) führen. In manchen Fällen führen bereits geringe Abweichungen in der MHK Messung zu einer unterschiedlichen SIR-Interpretation. Dies ist dann der Fall, wenn die gemessenen Werte im unmittelbaren Bereich eines klinischen Breakpoints bzw. epidemiologischen cut-off Wertes (ECOFF) liegen. Bei der Bestimmung der MHK gilt eine Abweichung von einer Verdopplungsstufe auf Grund der Ablesemethodik als zulässig (Abbildung 11-Abbildung 15, in blau gezeigt).

#### 5.3.1 Vergleiche 2016

Im Jahr 2016 konnten, je nach Antibiotikum, 178 bis 353 Testungen zwischen teilnehmenden Laboren und dem Konsiliarlabor verglichen werden.

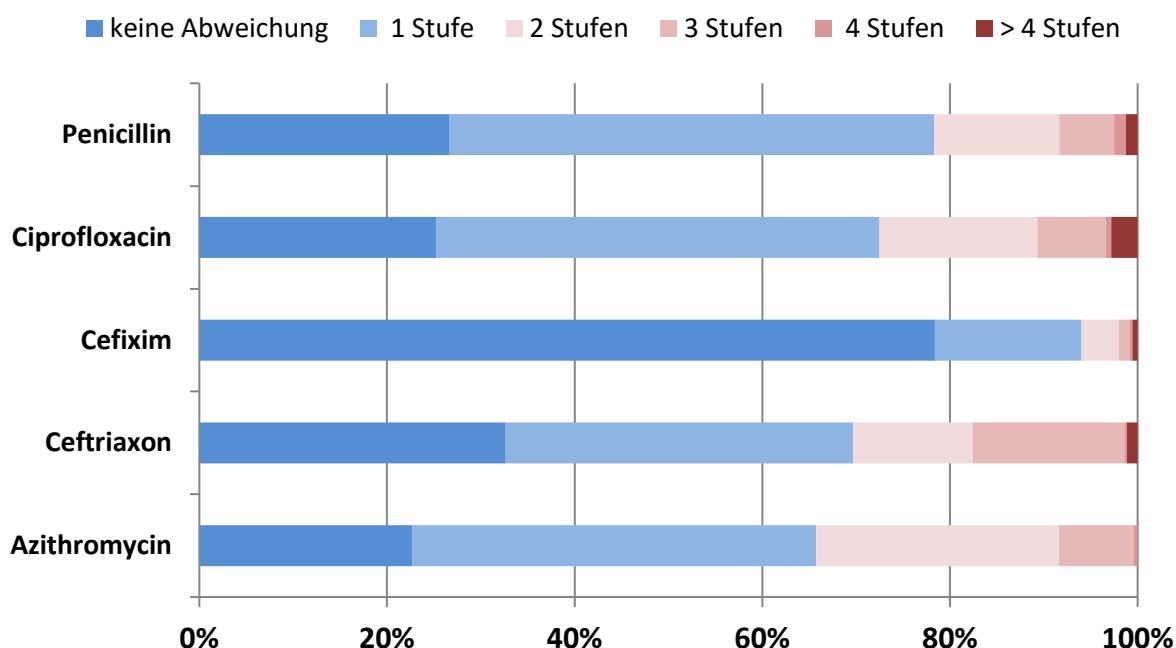


Abbildung 11: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2016

Tabelle 7: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2016

2016	Abweichung gesamt (n)	Laborergebnis → Nachtestung						
		kein Einfluss (%)	Resistenter (%)			Empfindlicher (%)		
			R→S	R→I	I→S	S→R	I→R	S→I
Azithromycin	194	67,5	8,3	2,6	15,5	2,6	1,0	2,6
Ceftriaxon	238	99,2	0,4		0,4			
Cefixim	75	85,3	9,3			5,3		
Ciprofloxacin	133	96,2	0,8			2,3	0,8	
Penicillin	176	74,4	0,6	1,1	13,1		2,8	8,0

Im Jahr 2016 wurde die Resistenztestung im Falle von Ceftriaxon bei 99,2% aller Isolate mit abweichender MHK-Messung richtig interpretiert, und damit auch eine geeignete klinische Entscheidung zur Auswahl des Antibiotikums ermöglicht. In 0,8% der Fälle wurde wahrscheinlich auf die Gabe von Ceftriaxon als mögliches Antibiotikum der Wahl trotz vorliegender Empfindlichkeit verzichtet. Cefixim wurde in 9,3% der Fälle trotz gegebener Empfindlichkeit als resistent eingeschätzt, in 5,3% der Fälle trotz vorliegender Resistenz als empfindlich eingestuft. Azithromycin wurde möglicherweise bei bis zu 26,4% aller abweichend gemessenen Isolate trotz vorliegender Empfindlichkeit nicht eingesetzt.

### 5.3.2 Vergleiche 2017

Im Jahr 2017 konnten, je nach Antibiotikum, 185 bis 318 Testungen zwischen teilnehmenden Laboren und dem Konsiliarlabor verglichen werden.

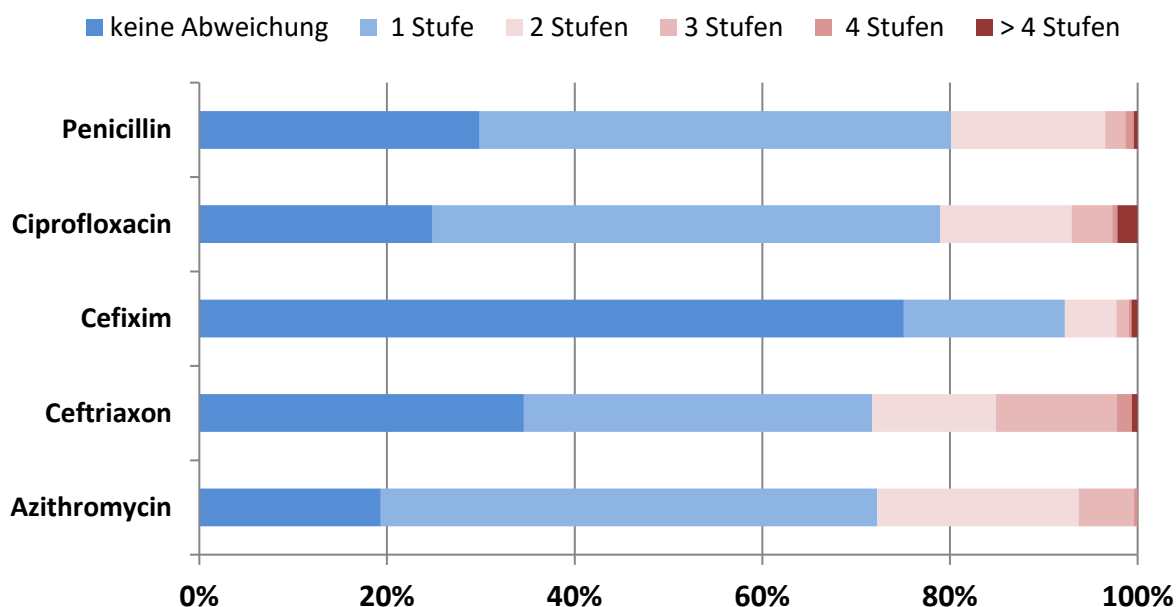


Abbildung 12: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2017

Tabelle 8: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2017

2017	Abweichung gesamt (n)	Laborergebnis → Nachtestung						
		kein Einfluss (%)	Resistenter (%)			Empfindlicher (%)		
			R→S	R→I	I→S	S→R	I→R	S→I
Azithromycin	192	70,3	5,7	5,2	16,2		0,5	2,1
Ceftriaxon	208	98,6	1,4					
Cefixim	77	90,9	7,8			1,3		
Ciprofloxacin	139	96,4	0,7			2,2		0,7
Penicillin	162	79,6		3,7	8,6	0,6	0,6	6,8

Im Jahr 2017 wurde die Resistenztestung im Falle von Ceftriaxon bei 98,6% aller Isolate mit abweichender MHK-Messung richtig interpretiert, und daher auch eine geeignete Grundlage zur möglichen Auswahl des Antibiotikums für die Therapie ermöglicht. In 1,4% der Fälle wurde möglicherweise auf die Gabe von Ceftriaxon als aktuelles Antibiotikum der Wahl trotz vorliegender Empfindlichkeit verzichtet. Cefixim wurde in 7,8% der Fälle trotz gegebener Empfindlichkeit als resistent und in 1,3% der Fälle trotz vorliegender Resistenz als empfindlich eingestuft. Azithromycin wurde möglicherweise bei bis zu 27,1% aller abweichend gemessenen Isolate trotz vorliegender Empfindlichkeit nicht eingesetzt.

### 5.3.3 Vergleiche 2018

Im Jahr 2018 konnten, je nach Antibiotikum, 87 bis 122 Testungen zwischen teilnehmenden Laboren und dem Konsiliarlabor verglichen werden.

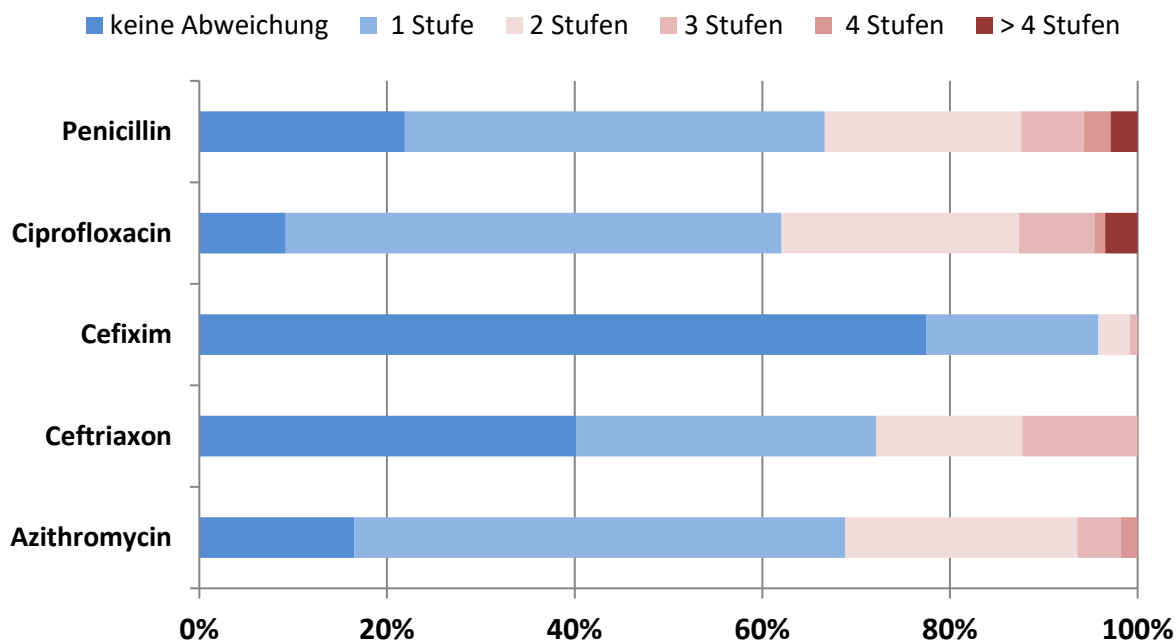


Abbildung 13: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2018

Tabelle 9: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2018

2018	Abweichung gesamt (n)	Laborergebnis → Nachtestung						
		kein Einfluss (%)	Resistenter (%)			Empfindlicher (%)		
			R→S	R→I	I→S	S→R	I→R	S→I
Azithromycin	91	68,1	7,7	3,3	13,2	1,1		6,6
Ceftriaxon	73	100,0						
Cefixim	27	100,0						
Ciprofloxacin	79	97,5				1,3		1,3
Penicillin	82	74,4		3,7	6,1			15,9

Im Jahr 2018 wurde die Resistenztestung im Falle von Ceftriaxon bei 100% aller Isolate mit abweichender MHK-Messung richtig interpretiert, und daher eine geeignete Entscheidungsgrundlage zur Auswahl des Antibiotikums getroffen. Selbiges war für Cefixim der Fall. Wie in den Vorjahren war der Einfluss der Messung auf die Interpretation bei Azithromycin am höchsten. Das Antibiotikum wurde möglicherweise bei bis zu 24,2% aller abweichend gemessenen Isolate trotz vorliegender Empfindlichkeit nicht eingesetzt. Im Gegenzug wurde Azithromycin von den teilnehmenden Laboren bei 7,7% der Proben als empfindlicher interpretiert, als dies im Konsiliarlabor der Fall war.

### 5.3.4 Vergleiche 2019

Im Jahr 2019 konnten, je nach Antibiotikum, 132 bis 148 Testungen zwischen teilnehmenden Laboren und dem Konsiliarlabor verglichen werden.

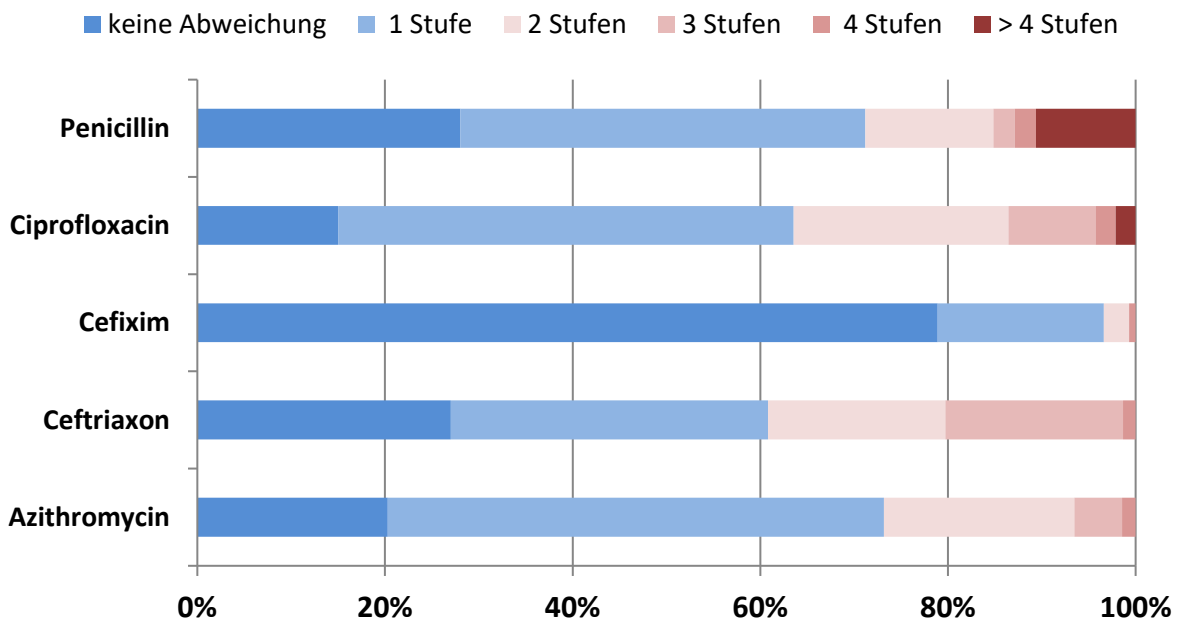


Abbildung 14: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2019

Tabelle 10: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2019

2019	Abweichung gesamt (n)	Laborergebnis → Nachtestung						
		kein Einfluss (%)	Resistenter (%)			Empfindlicher (%)		
			R→S	R→I	I→S	S→R	I→R	S→I
Azithromycin	109	76,2	17,4		5,5	0,9		
Ceftriaxon	108	100,0						
Cefixim	31	93,6	3,2			3,2		
Ciprofloxacin	119	97,5	1,7			0,8		
Penicillin	95	70,5		4,2	6,3		6,3	12,6

Im Jahr 2019 wurde wie auch im Vorjahr die Resistenztestung im Falle von Ceftriaxon bei 100% aller Isolate mit abweichender MHK-Messung richtig interpretiert, und daher auch eine geeignete Grundlage für die Auswahl des Antibiotikums geschaffen. Im Unterschied zum Vorjahr wurden jedoch in 2020 nur 93,6% aller abweichenden Cefixim Messungen trotzdem richtig interpretiert. In jeweils 3,2% der Fälle wurde die vorliegende Cefixim-Resistenz nicht erkannt oder empfindliche Isolate wurden fälschlicherweise als Cefixim-resistent interpretiert. Auch in 2019 war wie in den Vorjahren der Einfluss der Messung auf die Interpretation bei Azithromycin am höchsten. Jedoch wurde die Messgenauigkeit bei diesem Antibiotikum im Vergleich zu den Vorjahren etwas erhöht. Hier wurden 22,9% aller abweichend gemessenen Isolate fälschlicherweise als Azithromycin-resistent interpretiert. Im Gegenzug wurde Azithromycin von den teilnehmenden Laboren bei 0,9% der Proben als empfindlicher interpretiert, als dies im Konsiliarlabor der Fall war.

### 5.3.5 Vergleiche 2020

Im Jahr 2020 konnten, je nach Antibiotikum, 87 bis 122 Testungen zwischen teilnehmenden Laboren und dem Konsiliarlabor verglichen werden.

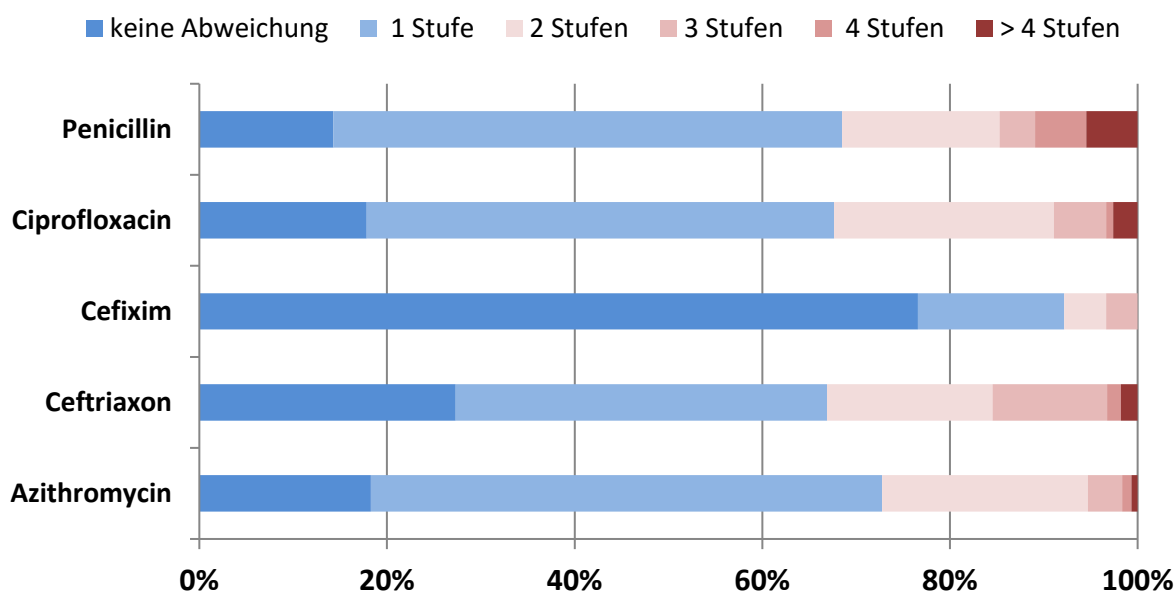


Abbildung 15: MHK-Stufenabweichung (in Verdopplungsstufen) der Isolate im Jahr 2020

Tabelle 11: Einfluss der MHK-Abweichungen auf die Interpretation der Resistenztestung im Jahr 2020

2020	Abweichung gesamt (n)	Laborergebnis → Nachtestung						
		kein Einfluss (%)	Resistenter (%)			Empfindlicher (%)		
			R→S	R→I	I→S	S→R	I→R	S→I
Azithromycin	188	87,8	6,4		3,2	2,7		
Ceftriaxon	201	100,0						
Cefixim	62	95,2			1,6	3,2		
Ciprofloxacin	220	96,4	0,9			1,8	0,5	0,5
Penicillin	201	76,6	0,5	3,5	3,5	0,5	5,5	10,0

Auch im Jahr 2020 hatten die abweichend gemessenen MHK-Werte der Labore keinen Einfluss auf die Interpretation der Empfindlichkeit der entsprechenden Isolate. Somit war in allen Fällen die Grundlage für den korrekten Einsatz von Ceftriaxon der Empfindlichkeit entsprechend gegeben. Für Cefixim ergaben sich leichte Abweichungen. Bei 1,6% der Isolate wurde trotz vorliegender Empfindlichkeit eine Empfindlichkeit bei erhöhter Exposition (I) interpretiert. Bei 3,2% der Isolate wurde eine vorliegende Resistenz in den Laboren nicht erkannt und das Antibiotikum könnte trotz vorliegender Resistenz zum Einsatz gekommen sein. Für Azithromycin führten die Abweichungen in den teilnehmenden Laboren zu Verschiebungen der SIR Interpretation in beide Richtungen. Insgesamt 9,6% aller Isolate mit abweichender MHK Messung wurden in den Laboren fälschlicherweise als resistent interpretiert. Azithromycin kam in diesen Fällen möglicherweise trotz vorliegender Empfindlichkeit nicht zum Einsatz. Im Gegenzug wurde bei 2,7% der Isolate eine Azithromycin Resistenz auf Grund der abweichenden MHK-Werte nicht erkannt. Dies könnte dazu geführt haben, dass Azithromycin trotz vorliegender Resistenz therapeutisch angewendet wurde.



### 5.3.6 Individualisierte Rückmeldung an die teilnehmenden Labore

Alle am Go-SURV teilnehmenden Labore erhielten als Instrument der Qualitätssicherung für jedes Berichtsjahr eine individualisierte Rückmeldung bezüglich der von ihnen eingesendeten Isolate inklusive der in den Laboren selbst erhobenen Empfindlichkeitsdaten im Vergleich zu den im Konsiliarlabor durchgeführten Nachtestungen. Dies beinhaltete auch eine Vergleichsgraphik analog zu jenen gezeigt in Kapitel 6.3.1 – 6.3.5.

Da *Neisseria gonorrhoeae* zu den besonders anspruchsvollen und auf äußere Einflüsse empfindlich reagierenden Erregern gehört, wurde auch der Zustand der im Konsiliarlabor eingetroffenen Proben an die Labore zurückgemeldet (Tabelle 12). Beispielsweise konnte in einer ersten Analyse gezeigt werden, dass die Transportdauer und die Temperatur während des Transports der Probe wichtige Einflussfaktoren sind. Dabei zeigte sich, dass besonders Isolate aus Berlin, welche auf Grund der örtlichen Nähe zum RKI vergleichsweise kurz unterwegs waren, besonders oft im vitalen Zustand am RKI ankamen. Die erfolgte Rückmeldung ermöglichte es den Laboren, Versand- bzw. Anzuchtmethoden zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen. Ebenso wurde zurückgemeldet, wenn es sich bei der eingesendeten Probe nicht um NG handelte oder wenn eine Kontamination (Mischkultur) der Probe vorlag.

Tabelle 12: Beispiel einer Laborrückmeldung zum Zustand der im Konsiliarlabor eingetroffenen Proben

Eingangsdatum	Probennummer	Zustand der Probe	Kategorie	Anzahl
12 Feb 2019	Probe 1	vital	vital	15
27 Feb 2019	Probe 2	vital	nicht-vital	2
26 Apr 2019	Probe 3	vital	Mischkultur	0
03 May 2019	Probe 4	nicht-vital	keine NG	1
08 May 2019	Probe 5	vital	(Leer)	0
22 May 2019	Probe 6	vital	<b>Summe</b>	<b>18</b>
22 May 2019	Probe 7	vital		
08 Jul 2019	Probe 8	nicht-vital		
30 Jul 2019	Probe 9	vital		
08 Aug 2019	Probe 10	vital		
19 Sep 2019	Probe 11	vital		
22 Nov 2019	Probe 12	vital		
29 Nov 2019	Probe 13	keine NG		
02 Dec 2019	Probe 14	vital		
09 Dec 2019	Probe 15	vital		
18 Dec 2019	Probe 16	vital		
19 Dec 2019	Probe 17	vital		
23 Dec 2019	Probe 18	vital		

## 5.4 Auswertung der molekularepidemiologischen Ergebnisse

Die finanziellen Mittel des Go-SURV Projekts ermöglichten die Bestimmung der Sequenztypen von jährlich 300 Isolaten jährlich. Die Typisierung weiterer Isolate mittels NG-MAST und die Ganzgenomsequenzierung ausgewählter Isolate wurden durch Mittel des RKI (Sonderforschungsmittel und Haushaltsmittel FG19) finanziert.

In den Jahren 2016 bis 2020 wurden insgesamt 2344 NG-Isolate mittels NG-MAST typisiert (15), welche sich wie folgt auf die einzelnen Jahre verteilen: 511 (2016), 481 (2017), 413 (2018), 465 (2019) und 474 (2020). Hierbei wird jeweils ein Teilbereich der beiden Gene (definierter DNA-Abschnitt, der Informationen für funktionale Transkripte beinhaltet) *tbpB* und *porB* sequenziert und jeder unterscheidbaren Sequenz der Gene eine Zahl zugeordnet (Allelnummer). Die Kombination der Allelnummern ergibt einen Sequenztyp, welcher die Identifikation und Unterscheidung von Stämmen erlaubt. Analog zur Gesamtanzahl der anzüchtbaren Isolate stammte die Mehrheit (88,0%) der molekulargenetisch typisierten Isolate von Männern und 10,8% von Frauen. Das mediane Alter der Personen, von denen NG isoliert worden war, lag bei 32 Jahren (Interquartilsabstand, IQR: 25-44 Jahre); 33 Jahre bei Männern (IQR: 26-44 Jahre) und 29 Jahre bei Frauen (IQR: 23-42 Jahre).

### 5.4.1 NG ist ein genetisch hochvariabler Erreger

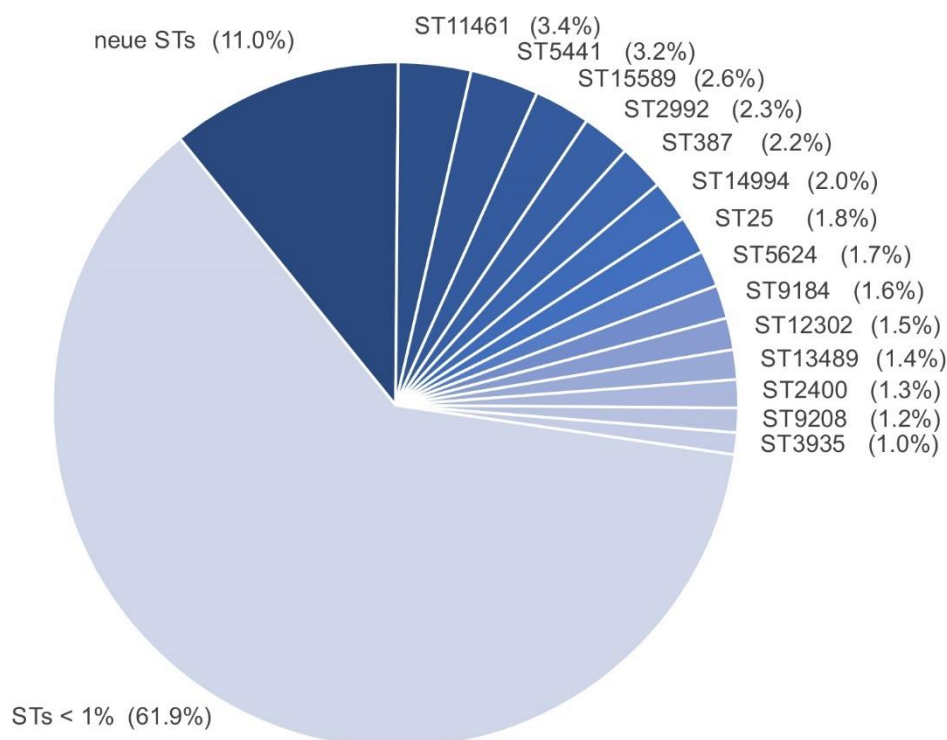


Abbildung 16: Anteil der identifizierten NG-MAST-Sequenztypen mit einer Prävalenz von  $\geq 1\%$ , 2016-2020 in Deutschland

Im Berichtszeitraum wurden nach Sequenzierung 592 verschiedene NG-MAST-Sequenztypen (ST) zugeordnet. Für 257 Isolate (11%) wurde der ST zum Zeitpunkt der Berichterstellung erstmalig beschrieben. Folgende ST zeigten eine Prävalenz von  $\geq 1\%$ : ST11461 (3,4% (80/2344)), ST5441 (3,2% (76/2344)), ST15589 (2,6% (62/2344)), ST2992 (2,3% (53/2344)), ST387 (2,2% (51/2344)), ST14994 (2,0% (46/2344)), ST25 (1,8% (42/2344)), ST5624 (1,7% (40/2344)), ST9184 (1,6% (37/2344)), ST12302 (1,5% (35/2344)), ST13489 (1,4% (33/2344)), ST2400 (1,3% (31/2344)), ST9208 (1,2% (27/2344)) und ST3935 (1,0% (24/2344)) (Abbildung 16).

### 5.4.2 Die Überlagerung von MHK-Werten mit dem erstellten NG-MAST-Stammbaum erlaubt die Identifizierung von Kladen mit verminderter Antibiotika-Sensitivität

Um Kladen (Gruppen nahe/näher verwandter Isolate) mit veränderter Antibiotikaempfindlichkeit für die momentan in Deutschland therapeutisch relevanten Antibiotika Azithromycin, Cefixim und Ceftriaxon zu identifizieren, wurde ein Stammbaum, basierend auf den alignierten *tbpB*- und *porB*- (NG-MAST-Schema) Sequenzen mit Hilfe der Software Geneious, erzeugt und mit den ermittelten MHK-Werten der einzelnen Isolate mit Hilfe der Software iTOL überlagert (Abbildung 17) (16). Bei der Alig-nierung werden homologe Positionen von Nukleotid- oder Proteinsequenzen durch das Einfügen von Lücken untereinandergestellt. Es entsteht ein Alignment, welches für die Ableitung einer Phylogenie (Stammbaum-Analyse) verwendet wird.

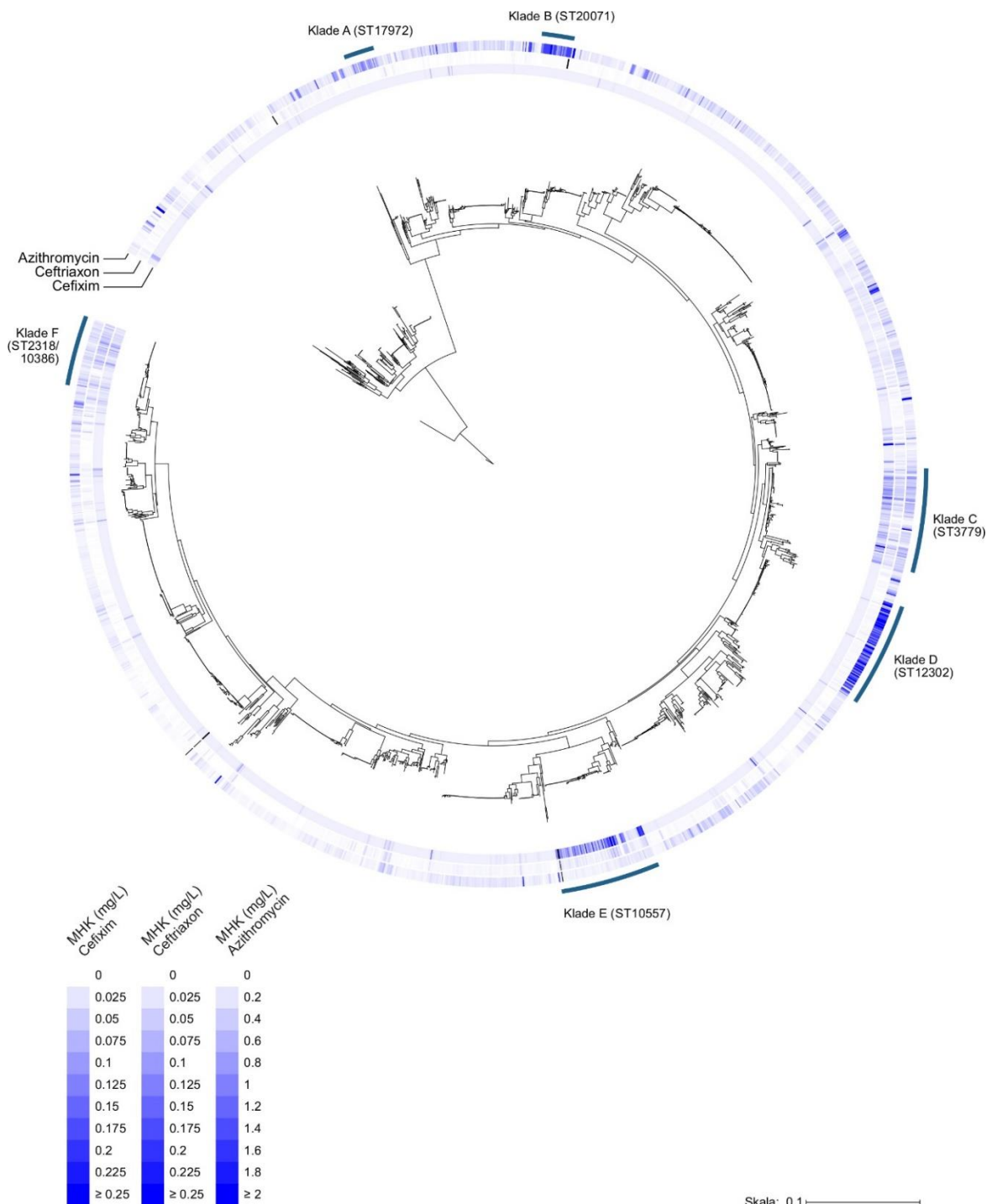


Abbildung 17: Überlagerung MHK-Werte mit Dendrogramm der typisierten NG Isolate

Aus Abbildung 17 wird ersichtlich, dass sich im Untersuchungszeitraum sechs Kladen hinsichtlich ihrer Assoziation mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber den therapeutisch relevanten Antibiotika Azythromycin, Cefixim und Ceftriaxon deutlich von den anderen Kladen abhoben (Kladen A-F). Drei Kladen zeigten eine Assoziation mit erhöhten MHK-Werten für Azithromycin (Klade A, B und D). Die zwei Kladen C und F waren mit erhöhten MHK-Werten für alle drei therapeutisch relevanten Antibiotika assoziiert und Klade E zeigte eine deutliche Assoziation mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Cefixim (17). Die folgende Sequenztypen waren in den Kladen dominant: Klade A (überwiegend ST17972), Klade B (überwiegend ST20071), Klade C (überwiegend ST3779 (früher ST1407)), Klade D (überwiegend ST12302), Klade E (überwiegend ST10557) und Klade F (überwiegend ST2318/10386) (Abbildung 17).

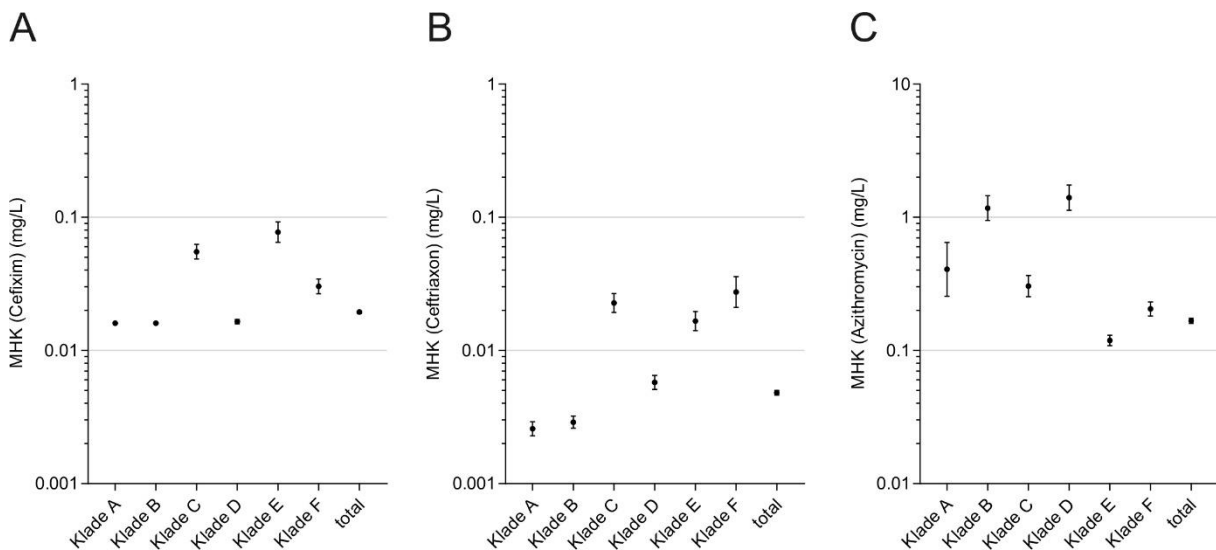


Abbildung 18: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von A) Cefixim, B) Ceftriaxon und C) Azithromycin der Kladen A bis F. MHK-Werte sind als geometrisches Mittel mit 95% Konfidenzintervall dargestellt.

Die detaillierte Analyse der MHK-Werte der Kladen A bis F zeigte für Kladen C, E und F erhöhte MHK-Werte (geometrisches Mittel) für Cefixim (0,055 mg/L, Klade C; 0,077 mg/L, Klade E; 0,030 mg/L, Klade F) und Ceftriaxon (0,023 mg/L, Klade C; 0,017 mg/L, Klade E; 0,028 mg/L, Klade F) (Abbildung 18A und B). Kladen A, B und D hingegen waren mit verminderter Empfindlichkeit gegen Azithromycin assoziiert (0,41 mg/L, Klade A; 1,17 mg/L, Klade B; 1,41 mg/L, Klade D) (Abbildung 18C).

#### 5.4.3 In den einzelnen Jahren ändern sich die Anteile der Isolate aus den Kladen gegenüber der Gesamtheit der Isolate

Um die Veränderung der Kladen im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurden die Anteile der Isolate aus den identifizierten Kladen ins Verhältnis zur Gesamtheit der typisierten Isolate des jeweiligen Jahres gesetzt (Abbildung 19).

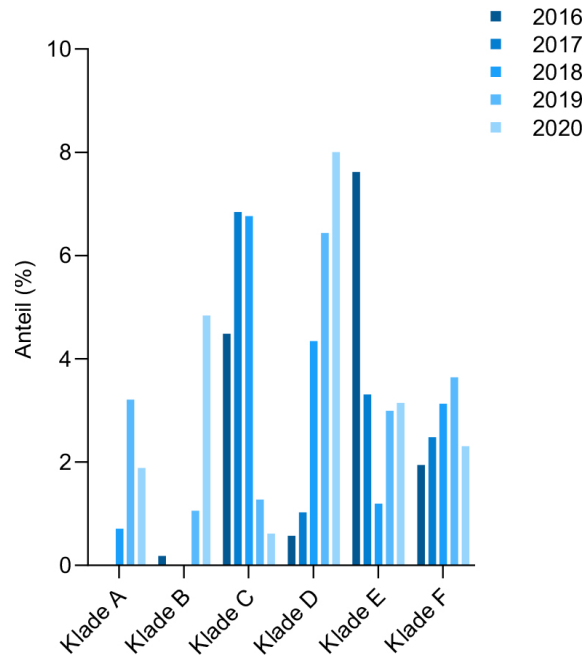


Abbildung 19: Anteil der Isolate aus Kladen A bis F in den einzelnen Jahren 2016 bis 2020

Betrachtet man nachfolgend die Anteile der Kladen A bis F über den Beobachtungszeitraum, zeigt sich, dass Klade A nach einem Maximum in 2017 deutlich abnahm, die Kladen B und D anteilig zunahmen, die Klade E zwischen 2016 und 2018 abnahm und nach Zunahme in den Jahren 2019/2020 stabil blieb. Die Klade F nahm in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums bis 2019 zu und in 2020 wieder leicht ab. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Isolate aus Klade C nach einem Maximum in 2017/2018 kontinuierlich ab.

### 5.3.4 Isolate der identifizierten Kladen unterscheiden sich hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Parameter

Bei der Auswertung der Alters- und Geschlechterverteilung konnten Unterschiede in den einzelnen Kladen beobachtet werden (Abbildung 20).

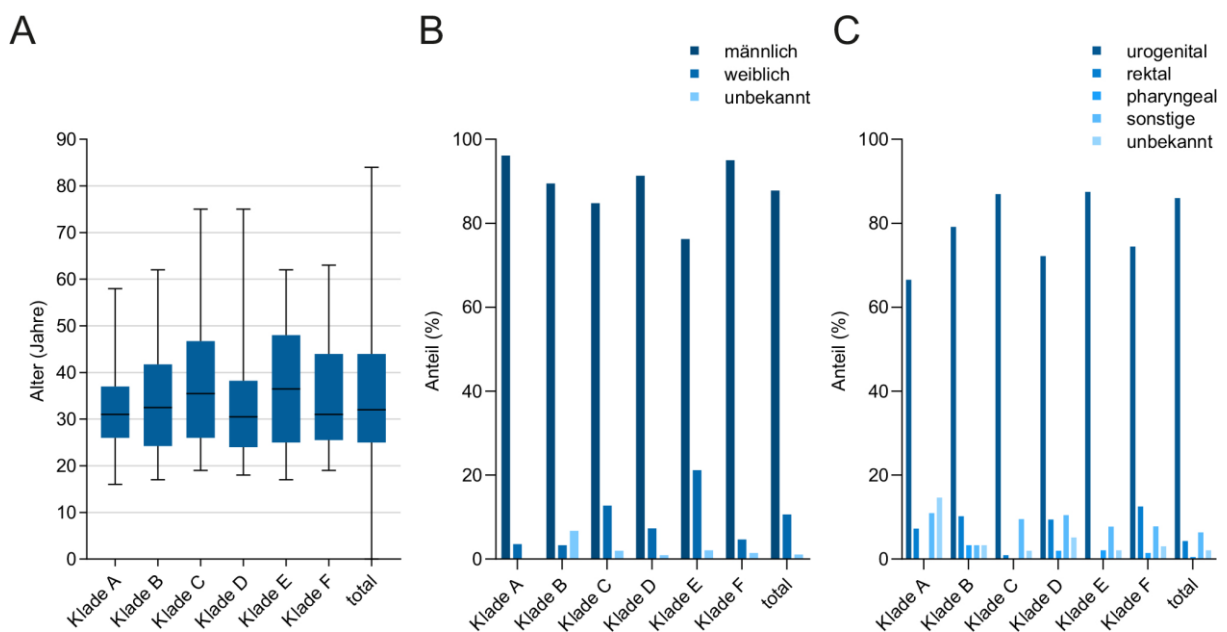


Abbildung 20: Verteilung von A) Alter, B) Geschlecht und C) Lokalisation der Infektion in den Kladen A bis F. Dargestellt sind Alter, IQR, Minimum, Maximum in Abbildung A.

So war das mediane Alter der Patienten im Vergleich zum medianen Alter aller Isolate in den Kladen C und E erhöht (35,5 Jahre, Klade C; 36,5 Jahre, Klade F) und in Klade D leicht verringert (30,5 Jahre) (Abbildung 20A). Bei der Geschlechterverteilung zeigten Klade A und F einen höheren und Klade E einen geringeren Anteil an Frauen im Vergleich zur Gesamtheit aller typisierten Isolate (Abbildung 20B). Der größte Anteil an untersuchten Isolaten wurden aus dem urogenitalen Trakt isoliert (>80%). Jedoch wurde in den Kladen A, B, D und F ein höherer Anteil an Isolaten aus Rektalabstrichen und für die Kladen B, D, E und F ein höherer Anteil an Isolaten aus pharyngealen Abstrichen beobachtet (Abbildung 20C).

## 5.5 Ringversuche zur Qualitätssicherung der Empfindlichkeitstestung

### 5.5.1 Pilot-Ringversuch 2017

Der Pilot-Ringversuch wurde mit 5 Kooperationslaboren durchgeführt. Im Konsiliarlabor wurden zehn NG-Referenzstämme der WHO mit umfassend charakterisiertem Profil unter standardisierten Bedingungen angezüchtet und im Anschluss zu einem vorab fest vereinbarten Termin in Versandröhrchen mit AMIES + Aktivkohle-Medium per Expresslieferung an die teilnehmenden Labore versendet. Die versendeten NG-Stämme wurden lokal in den teilnehmenden Laboren auf ihre Antibiotikaempfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika (Azithromycin, Cefixim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Penicillin) untersucht. Die ermittelten Werte sowie die Daten zur durchgeführten Methodik und Interpretation der Messungen wurden mit Hilfe eines auf der Voxco-Software basierten Online-Formulars an das RKI übermittelt und dort mit den Konsensuswerten der WHO bzw. den Messungen aus dem Konsiliarlabor verglichen.

Es konnte eine gute laborinterne Konkordanz und eine gute Konkordanz zu den erwarteten Werten beobachtet werden. Bei einem Labor kam es zu Abweichungen in der Durchführung der Testungen (z.B. Verwendung von ungeeigneten Nährböden) und in den Bewertungsstandards (Verwendung von CLSI anstatt EUCAST). In einem Labor kam es zu einer Probenverwechslung. Vier der fünf Labore erfüllten den Qualitätsstandard, der im Rahmen des Ringversuchs erreicht werden sollte.

Insgesamt war die Rückmeldung der Teilnehmer zum Ringversuch überaus positiv in Bezug auf die Vorbereitung, den Versand und die Durchführung. Zudem wurde es als großer Fortschritt beschrieben, dass nun erstmals ein Ringversuch zur Testung der NG-AMR in Deutschland durchgeführt wurde. Als Verbesserungsvorschlag wurde, aufgrund der damit verbundenen Arbeitsbelastung, eine Reduktion der Anzahl der zu testenden Isolate (z.B. nur 5 statt der versendeten 10 Isolate) angeregt, sowie mehr technische Unterstützung zum Internet-basierten Fragebogen.

### 5.5.2 Ringversuch 2018

Nach dem Pilot-Ringversuch im Jahr 2017 wurde ein ordentlicher Ringversuch im Juni 2018 durchgeführt. Hauptziel war eine gezielte Qualitätsbewertung der Antibiotika-Empfindlichkeitstestung der teilnehmenden Labore. Ein weiteres Ziel war die Erfassung von Methoden, welche in den Laboren zur Empfindlichkeitstestung angewendet werden und zu analysieren, ob diese einen Einfluss auf das Ergebnis haben können.

Die Methodik der Anzucht, des Versands und der Datenübermittlung entsprach jener des Pilotringversuchs. Jedoch wurden im Gegensatz zum Pilotversuch lediglich 5 Isolate angezüchtet und von den teilnehmenden Laboren getestet.

Am Ringversuch 2018 nahmen 21 Labore aus dem Go-SURV teil. Je nach Antibiotikum waren 70-96% aller in den Laboren durchgeführten Empfindlichkeitsmessungen in Übereinstimmung (innerhalb +/- 2 Stufen auf der Testskala) mit den WHO-Konsensuswerten bzw. mit den Messungen des Konsiliarlabors (Abbildung 21).

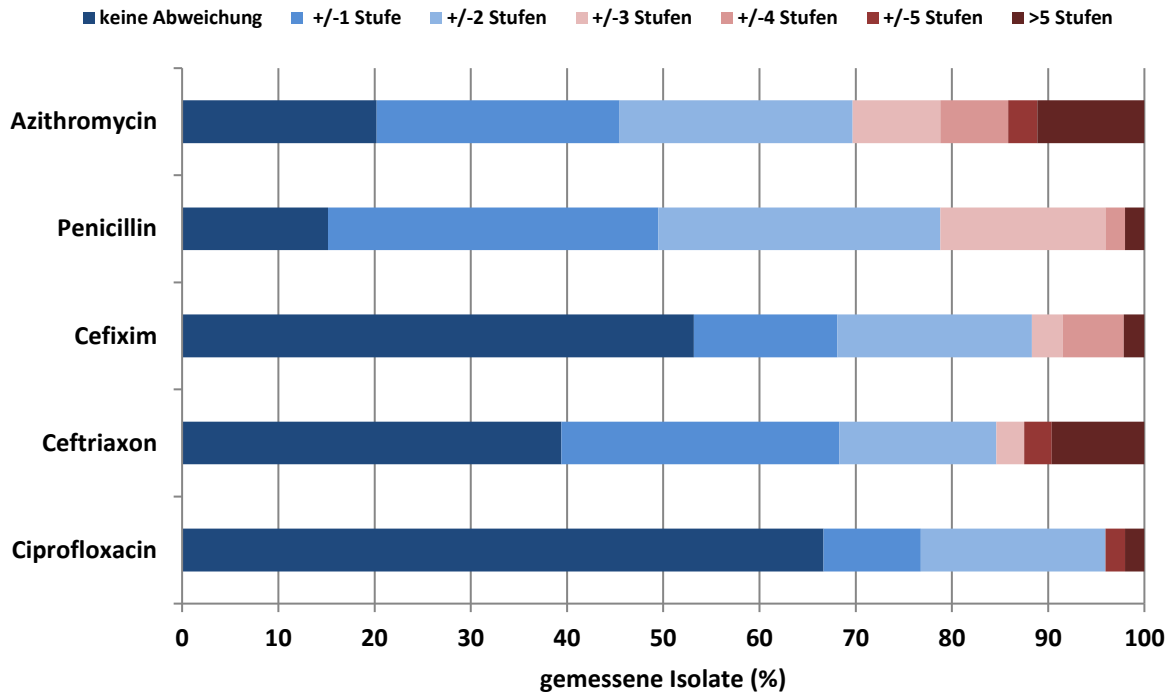


Abbildung 21: MHK-Stufenabweichung (halbe Verdopplungsstufen) der in 21 teilnehmenden Laboren gemessenen Isolate im Rahmen des Ringversuchs, nach Antibiotikum, 2018

Ebenso wurde die Empfindlichkeit der Stämme in einigen Fällen unterschiedlich interpretiert als dies laut WHO-Konsensus bzw. dem Konsiliarlabor der Fall war (Abbildung 22). Der Grund dafür waren zum größten Teil die abweichenden MHK-Messungen, welche in weiterer Folge zu einer abweichenden Kategorisierung führten. Jedoch zeigte sich in einigen Fällen auch die Anwendung des CLSI-Standards anstelle von EUCAST für die unterschiedliche Kategorisierung verantwortlich. Ebenso konnte in einigen wenigen Fällen der Grund für eine abweichende Interpretation vermutlich auf eine Verwechslung oder auf Fehleingaben zurückgeführt werden.

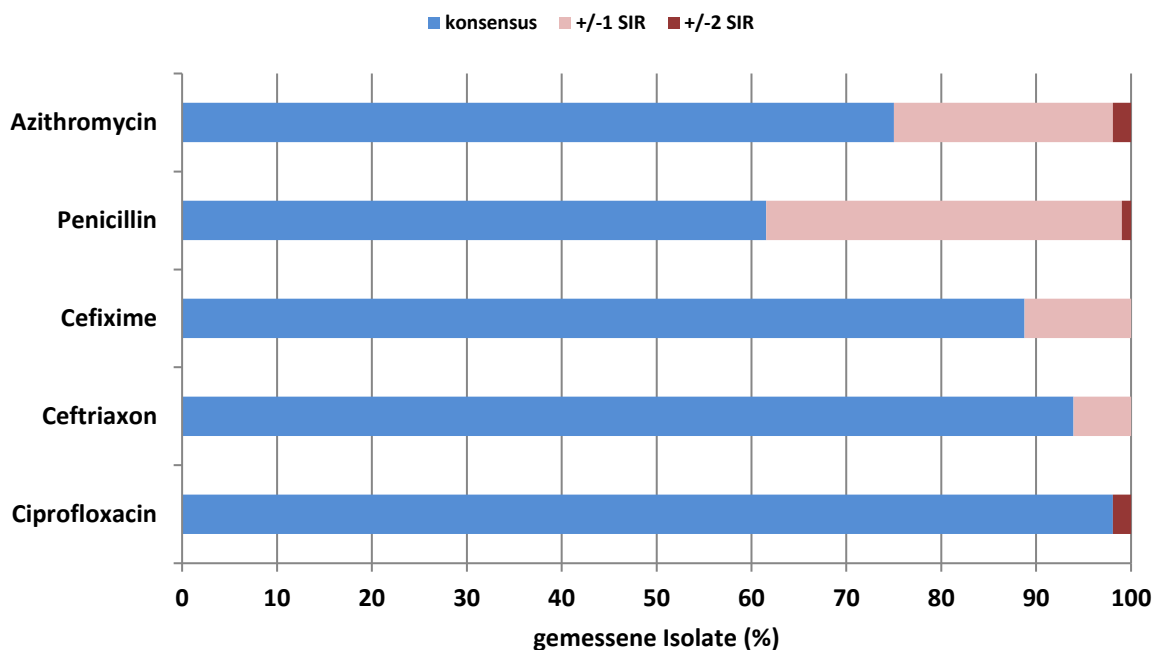


Abbildung 22: Entstandene Abweichungen in der Interpretation der Empfindlichkeitstestung auf Grund der abweichenden MHK-Messungen, 2018



Die mittels eines standardisierten Fragebogens erhobenen Einzelheiten zu verwendeten Laborprotokollen ergaben, dass die Testprotokolle der einzelnen Labore sehr divers waren (Tabelle 13). Besonders auffällig waren die diversen zur Anzucht der Stämme angewendeten Kulturmedien. Zwei Labore hatten Selektivmedien verwendet, welche zur Empfindlichkeitstestung nicht geeignet sind. Besonders hoch war die Diversität bei der an den Inkubatoren eingestellten Luftfeuchtigkeit.

Tabelle 13: Methoden der NG-Anzucht und Empfindlichkeitstestung in den teilnehmenden Laboren

	Anzahl Labore		Anzahl Labore
<b>Leitlinie zur Interpretation</b>		<b>CO2 Konzentration</b>	
EUCAST	19	3%	2
EUCAST/CLSI	2	5%	19
<b>Testmethode</b>		<b>Temperatur</b>	
Etest (MHK Streifen)	20	35°C	6
gemischt Etest + Plättchentest	1	36°C	13
Agardilution (zusätzlich)	1	37°C	2
<b>Etest Hersteller</b>		<b>Luftfeuchte</b>	
Biomerieux	4	50%	4
Liofilchem	10	60%	2
Oxoid	1	70%	4
gemischt	1	80%	1
keine Information	5	90%	7
		100%	3
<b>Agar</b>		<b>Inkubationszeit</b>	
GC Schokoladenagar	9	16 Stunden	1
Mueller-Hinton Schokoagar	3	19 Stunden	1
Mueller-Hinton fastidious (MH-F)	6	20 Stunden	5
Selektivagar	2	22 Stunden	2
keine Information	1	24 Stunden	12

Für eine genauere Prüfung von Bedingungen, die die Testqualität begünstigen bzw. hemmen können, wurden die Daten des Ringversuchs mittels eines generalisierten linearen Modells analysiert. Dabei handelt es sich um eine Regressionanalyse, welche für nicht-normalverteilte Proben angewendet werden kann. Hierbei zeigte sich, dass die Inkubationszeit der Kulturen während der Testung einen signifikanten Einfluss auf das Testergebnis hatte. Eine Inkubationszeit unter 23 Stunden war mit geringeren MHK Abweichungen vom Konsensuswert assoziiert. Zudem wurde festgestellt, dass die Inkubation der Kulturen bei einer CO<sub>2</sub>-Konzentration von 5% vorteilhafter gegenüber jener bei 3% war.

Eine zusätzliche Conditional Inference Tree (CTI)<sup>3</sup>-Analyse ergab, dass sowohl Inkubationszeit, CO<sub>2</sub>-Konzentration als auch Luftfeuchte wichtige unabhängige Parameter sind, welche das Ergebnis der

<sup>3</sup>Statistische Methode, mit der hierarchische Entscheidungsbäume berechnet werden können. Anhand der Variable mit dem größten statistischen Effekt wird der Baum in zwei Äste geteilt, ein sogenannter „Split“. In weiteren Schritten werden immer wieder alle Kovariablen überprüft, um weitere „Splits“ zu erzeugen. Daher können Kovariablen im Entscheidungsbaum mehrmals auftreten.

Empfindlichkeitstestung beeinflussen können. In der CTI-Analyse werden sogenannte Entscheidungs-bäume erstellt, wobei Teilmengen von Ergebnisvariablen anhand des Einflusses der unabhängigen Variablen gebildet werden (Abbildung 23). Die Ergebnisvariable beschrieb die mediane Abweichung vom Konsensuswert in MHK-Stufen für jede gemessene Probe.

Die Ergebnisse des Ringversuchs wurden in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht (18).

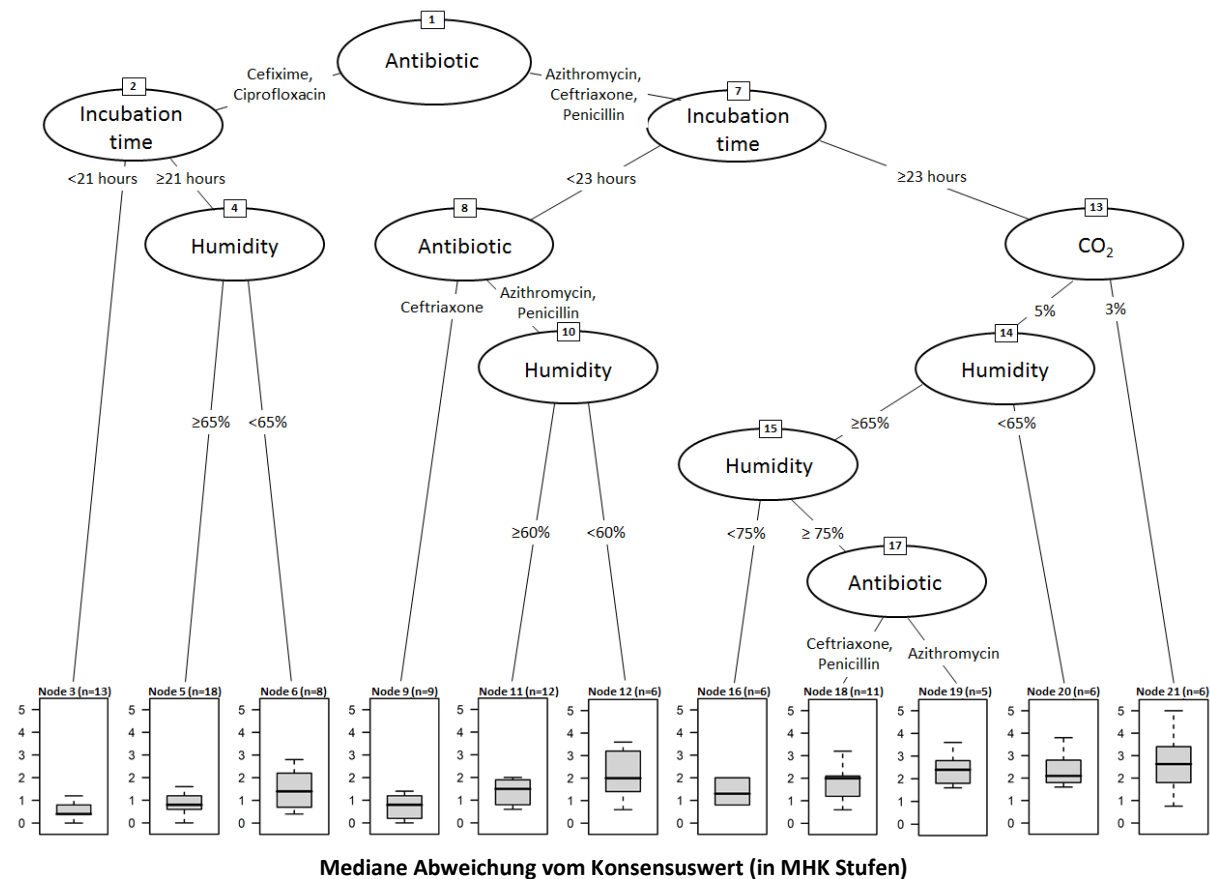


Abbildung 23: Conditional Inference Tree (CTI)-Analyse: Laborparameter mit signifikantem Einfluss auf die Messgenauigkeit (Abweichung vom Konsensuswert) der Empfindlichkeitstestung.

### 5.5.3 Ringversuch 2020

Auf Grund der COVID-19 Pandemie und der damit einhergehenden Überlastung der deutschen Labore konnte der geplante Ringversuch im Jahr 2020 nicht durchgeführt werden.

### 5.6 Theoretische und praktische Trainings für am Go-SURV teilnehmende Labore

In den Jahren 2017, 2018 und 2019 führte das RKI mit dem Konsiliarlabor jeweils ein zweitägiges Labortraining für interessierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Go-SURV-Kooperationslabore durch. Der Kurs richtete sich insbesondere an im Labor tätige ärztliche und technische Mitarbeitende.

An den Kursen nahmen jeweils 10 Mitarbeitende aus 8-10 Kooperationslaboren teil. Es wurden bevorzugt Mitarbeitende aus Laboren eingeladen, welche nicht bereits an einem im Rahmen des Go-SURV Projekts durchgeführten Training teilgenommen hatten. Es wurde darauf geachtet, dass in den

drei im Rahmen des Go-SURV Projekts durchgeführten Trainings Personal aus möglichst vielen unterschiedlichen Laboren geschult werden konnte. War ein Labor über die Jahre mehrfach vertreten, wurden bevorzugt Mitarbeitende eingeladen, welche nicht bereits an einem solchen Training teilgenommen hatten.

Die Trainingseinheiten umfassten sowohl praktische als auch theoretische Inhalte zur Empfindlichkeitstestung von NG:

Theoretischer Teil:

- Einführung in das Go-SURV-Labornetzwerk
- Theorie zum Erreger und zur Erkrankung, sowie Therapieoptionen und Leitlinien
- Einführung in Surveillance, Epidemiologie und Resistenzlage von NG
- Präanalytik und Theorie der Empfindlichkeitstestung von NG
- Einführung und Praxisdemonstration zur Typisierung des Erregers

Praktischer Teil:

- Anlegen einer NG Kultur und der Empfindlichkeitstestung
- Ablesen und Dokumentation der Empfindlichkeitstestung

Nach jedem Training wurden die Teilnehmenden nach ihren Eindrücken und ihrer Zufriedenheit befragt. Ebenso konnten die Teilnehmenden Vorschläge für zukünftige Trainings einbringen.

Das Feedback der Teilnehmer fiel in allen Jahren durchwegs positiv aus. Sowohl die theoretischen Präsentationen als auch der Praxisteil wurden als informativ und hilfreich beurteilt. Neben der Laborseite war es für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer auch interessant, einen Einblick in die Epidemiologie und molekulare Typisierung von NG zu erhalten.

Anregungen der Teilnehmenden beinhalteten vor allem den Wunsch nach häufigeren Trainings und nach Anschauungsmaterial der präsentierten Inhalte zur Mitnahme nach dem Training. Da hauptsächlich technische Mitarbeitende teilnahmen, wurde als Anregung geäußert, vermehrt auch Labormedizinerinnen und Labormediziner sowie Bakteriologinnen und Bakteriologen zum Training einzuladen. Ein E-Learning-Modul wurde als hilfreich für Kolleginnen und Kollegen angesehen, welche nicht physisch an den Treffen teilnehmen können.

Generell wurde der Informationsbedarf in allen drei Bereichen, Mikrobiologie, Epidemiologie und Molekulargenetik, von den Teilnehmenden als „hoch“ eingestuft.

## 6. Diskussion und Gesamtbeurteilung

### 6.1 Erreichte Ziele (Meilensteine)

Für das Go-SURV-Projekt wurden die wichtigsten zu erreichenden Ziele als Meilensteine dargestellt (siehe auch **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** bzw. Seite **Fehler! Textmarke nicht definiert.**). Von insgesamt 33 Meilensteinen konnten 31 in der Projektlaufzeit 2016-2020 erreicht werden, mit wenigen Ausnahmen zeitgerecht. Bei den zwei nicht erreichten Meilensteinen (M25 und M26) handelt es sich um die Durchführung und Auswertung eines im Jahr 2020 geplanten Ringversuchs. Dieser konnte auf Grund der COVID-19-Pandemie und der damit einhergehenden Überlastung der am Go-SURV teilnehmenden Labore nicht durchgeführt werden. Bei zwei weiteren Meilensteinen, M22 und M24, kam es zu Verzögerungen während der Projektlaufzeit. Sowohl bei der Auswertung der molekularepidemiologischen Daten als auch beim Vergleich der Ergebnisse der aus den teilnehmenden Laboren übermittelten Empfindlichkeitstestungen mit den Nachtestungsergebnissen kam es im ersten Quartal des Jahres 2020 zu Verzögerungen. Beide Meilensteine konnten jedoch im zweiten Quartal 2020 erfüllt werden.

### 6.2 Epidemiologie

#### 6.2.1 Anzahl und regionale Verteilung der teilnehmenden Labore bzw. der untersuchten Proben

Die Zahl der Proben, welche im Konsiliarlabor bzw. am RKI nachgetestet werden konnten, blieb über den Berichtszeitraum auf einem konstant hohen Niveau von über 700 Isolaten pro Jahr. Lediglich im Jahr 2018 wurden weniger Isolate eingesendet. Jedoch kamen lediglich ca. 65-75% der Isolate in vitalem Zustand an. Besonders im Jahr 2019 konnte NG lediglich aus einem vergleichsweise geringen Anteil von knapp über 60% der eingesendeten Proben angezüchtet werden, während dies in den anderen Jahren bei über 70% der Einsendungen der Fall war. Der Probenversand bzw. die Versandbedingungen spielen dabei eine zentrale Rolle. Für diesen sehr empfindlichen Erreger sind sowohl die Temperatur der Probe als auch vor allem die Versanddauer von Bedeutung. Die höheren Temperaturen in den Sommermonaten können zu einem geringeren Anteil an vital ankommenden Isolaten führen. Gerade bezüglich der Versanddauer sollten die Labore sensibilisiert werden. Darauf kann beispielsweise Einfluss genommen werden, indem Proben nicht vor Wochenenden versendet werden, sondern am Wochenbeginn

Über den Berichtszeitraum 2016-2021 wurden Proben und Daten aus insgesamt 83 verschiedenen Laboren ausgewertet. Während im Jahr 2016 insgesamt 35 Labore Isolate und Daten an das RKI übermittelten, konnte diese Zahl mit 47 Laboren/Einsendern im Jahr 2020 deutlich gesteigert werden.

Der Wohn- oder gewöhnliche Aufenthaltsort der Patientinnen und Patienten, bei welchen Abstriche durchgeführt wurden, war lediglich zu einem geringen Anteil bekannt. Dies ist darin begründet, dass den einsendenden Laboren für gewöhnlich nur in limitiertem Ausmaß Daten zu den Patientinnen und Patienten vorliegen und daher die dreistellige Postleitzahl nur zu einem kleinen Teil übermittelt werden kann. Um die Repräsentativität der im Go-SURV erhobenen Daten für Deutschland abschätzen zu können, wurde der Laborstandort der Einsender verwendet. Diese Daten lassen jedoch nur in beschränktem Maße auf den tatsächlichen Wohnort des Patienten/der Patientin schließen, da gerade große Labore auch Proben aus ganzen Regionen oder aus Gesamtdeutschland untersuchen könnten. Die vorliegenden Daten lassen jedoch vermuten, dass Patientinnen und Patienten aus Berlin im Projekt überrepräsentiert waren. Hier spielen allerdings auch die kurzen Transportwege eine Rolle, wodurch diese Proben mit größerer Wahrscheinlichkeit vital am RKI ankommen. Des Weiteren waren

die Städte Dresden und Hamburg sowie die Region Rhein/Ruhr gut repräsentiert. Demgegenüber könnten Regionen im nördlichen Bayern und Baden-Württemberg, in Hessen sowie in Nordrhein-Westfalen im untersuchten Datensatz vermutlich unterrepräsentiert sein. Da aufgrund einer fehlenden generellen Meldepflicht für Infektionen mit NG keine Daten zur Verbreitung des Erregers in Deutschland vorliegen, lässt sich die geographische Abdeckung von der im Rahmen von Go-SURV eingesendeten Isolate nicht abschließend beurteilen.

### **6.2.2 Geschlecht und Altersverteilung**

Die von den teilnehmenden Laboren an das RKI übermittelten Daten zu durchgeführten NG-Empfindlichkeitstestungen zeigten deutlich, dass in allen Berichtsjahren Abstriche zum größten Teil bei Männern durchgeführt wurden. Diese Daten sind konsistent mit der gesamteuropäischen Situation. Laut dem NG-AMR-Surveillancebericht des ECDC von 2017 stammten über 84% aller isolierten NG-Isolate auf europäischer Ebene von Männern (8). Dieser Anteil kann einerseits dadurch erklärt werden, dass Infektionen mit NG bei Männern deutlich häufiger symptomatisch verlaufen als bei Frauen und Männer dadurch zu einem weitaus größeren Anteil medizinisch behandelt werden. Andererseits kann vermutet werden, dass ein größerer Anteil von Isolaten von Männern die Sex mit Männern haben (MSM) stammt. Eine rezente Studie konnte eine sehr hohe Prävalenz von NG-Infektionen und STIs im Allgemeinen unter MSM in Deutschland zeigen (19). Dabei gaben 43,6% der Studienteilnehmer eine bereits zurückliegende NG-Infektion an und bei 8,9% der teilnehmenden MSM wurde im Laufe der Studie eine Infektion mit NG diagnostiziert. Im Rahmen des Go-SURV konnten auf Grund der laborbasierten Datenerfassung jedoch keine Angaben zum Transmissionsweg gesammelt werden. Aus diesem Grund kann für Go-SURV nur bedingt beurteilt werden, ob der hohe Anteil an Proben von Männern im Berichtszeitraum auf eine ggf. höhere NG-Prävalenz bei MSM zurückzuführen ist.

Eine Datenauswertung nach Geschlecht ist auf Grund der geringen Probenanzahl bei Frauen mit einer größeren statistischen Unsicherheit behaftet. Aus diesem Grund wurde keine solche statistische Analyse in detailliertem Maße durchgeführt. Insgesamt waren jedoch die untersuchten Männer signifikant älter als die getesteten Frauen.

### **6.3 Resistenzsituation und Entwicklung der Antibiotikaempfindlichkeit von NG in Deutschland**

Auf Grund der fehlenden Meldepflicht von NG-Infektionen in Deutschland kann sowohl die allgemeine epidemiologische Situation sowie die Resistenzsituation von NG nur eingeschränkt beurteilt werden. Die hochqualitative Nachtestung der Antibiotikaempfindlichkeit im Rahmen des Go-SURV-Projekts ermöglichte es jedoch, valide Rückschlüsse auf die Resistenzsituation in Deutschland zu ziehen und die Daten auf europäischer Ebene mit jenen anderer EU-Ländern zu vergleichen.

Am RKI bzw. im Konsiliarlabor wurden die Nachtestungen der eingesendeten Isolate nach den höchsten wissenschaftlichen Standards durchgeführt. Zur Empfindlichkeitstestung wurden hierzu die sehr anspruchsvollen Erreger angezchtet, die standardisierten Nachtestungen wurden daraufhin mittels E-Test durchgeführt und die Testergebnisse nach den jeweils gültigen EUCAST-Richtlinien bewertet. Gemeinsam mit der molekularen Surveillance konnten so evolutionäre Entwicklungen des Erregers überwacht werden und somit bestehende Leitlinien und Therapieschemata bewertet und gegebenenfalls angepasst werden.

### 6.3.1 Resistenzsituation 2016-2020

Nach der aktuell gültigen deutschen AWMF S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gonorrhö wird in erster Linie eine Kombinationstherapie bestehend aus 1-2 g Ceftriaxon (i.v. Gabe, Einmaldosis) und 1,5 g Azithromycin (p.o. Gabe, Einmaldosis) empfohlen (7).

Die Ergebnisse aus dem Go-SURV zeigten, dass die Resistenzsituation gegenüber dem Cephalosporin Ceftriaxon, welches für die Behandlung der Gonorrhö von großer Bedeutung ist, für Deutschland aktuell als sehr gut eingeschätzt werden kann. Lediglich im Jahr 2018 wurde ein Ceftriaxon-resistentes Isolat im Rahmen des Projekts festgestellt. Auf Grund der nicht erhobenen Daten zu Übertragungswegen und Reiseanamnesen der Patientinnen und Patienten im Rahmen des Go-SURV Projekts konnten keine weiteren Rückschlüsse auf die Herkunft des resistenten Isolats gezogen werden. Fallberichte aus anderen europäischen Ländern zeigten jedoch, dass solche Fälle häufig mit Reiseanamnesen in Asien in Verbindung stehen (20, 21). Darüber hinaus zeigen weitere Berichte, dass solche Stämme sich möglicherweise bereits in Europa verbreiten könnten (22, 23). Da momentan keine breit einsetzbaren Alternativen für Ceftriaxon zur Verfügung stehen, muss die Entwicklung der Ceftriaxon-Resistenz weiterhin engmaschig kontrolliert werden.

Im Go-SURV konnte eine deutliche Zunahme an Azithromycin-resistenten Isolaten über den Berichtszeitraum festgestellt werden. Betrug der Anteil an resistenten Isolaten in 2016 noch deutlich unter 5%, wurde im Jahr 2020 bereits für über 12% aller untersuchten Isolate eine minimale Hemmkonzentration über dem epidemiologischen Grenzwert festgestellt. Nach der aktuell gültigen Leitlinie sollte Azithromycin auf Grund der vorherrschenden Resistenzlage bei unbekannter Empfindlichkeit nicht monotherapeutisch eingesetzt werden (7), da in ganz Europa inklusive Deutschland bereits gegenüber Azithromycin hochresistente Isolate beobachtet wurden (24-27).

Der Anteil an Cefixim-resistenten Isolaten schwankte im Berichtszeitraum zwischen 0,6% (2016, 2017) und 1,9% im Jahr 2018. In 2020 wurde wieder ein Rückgang auf 0,8% beobachtet. Im europäischen Vergleich konnte über einen längeren Zeitraum ein Rückgang an Cefixim-resistenten Isolaten gezeigt werden. Während im Jahr 2010 noch 8,7% aller untersuchten Isolate im EU-Raum eine Cefixim-Resistenz aufwiesen, betrug dieser Anteil im Jahr 2018 lediglich noch 1,4% (1). Auf Grund der Beobachtungen der letzten Jahre wird Cefixim für eine kalkulierte Therapie nur noch eingeschränkt empfohlen (7, 28). Der Rückgang an Cefixim-resistenten Isolaten in Deutschland kann einerseits vermutlich auf diese Therapieempfehlungen zurückgeführt werden, andererseits war das Antibiotikum in Deutschland über einen längeren Zeitraum nicht verfügbar.

Der Anteil an Ciprofloxacin- und Penicillin-resistenten Isolaten war über den Berichtszeitraum sehr hoch. Die Daten für Ciprofloxacin sind im Einklang mit der gesamteuropäischen Situation, während das ECDC keine Daten zu Penicillin veröffentlicht und somit ein Vergleich nicht möglich ist (29).

### 6.3.2 Entwicklung der MHK-Werte 2016-2020

Bezüglich der Entwicklung der minimalen Hemmkonzentrationen der in Deutschland im Rahmen des Go-SURV-Projekts untersuchten Isolate sollte besonderes Augenmerk auf Azithromycin gelegt werden. Hier zeigte sich über den Berichtszeitraum eine merkliche Verschiebung der Werte hin zu höheren MHKs und somit eine deutliche Zunahme der Resistenz (vgl. Abbildung 8). Es konnte gezeigt werden, dass eine Antibiotikaexposition ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen ist (30). Dabei kommen sowohl die häufige Azithromycinbehandlung der Gonorrhö sowie

weiteren STIs (z.B. Chlamydieninfektionen), als auch jene von anderen häufigen Infektionen wie beispielsweise respiratorische Infekte in Frage. Diese können auch zu evolutionären Anpassungen des Erregers führen (31). Für Deutschland konnte im Rahmen des Go-SURV-Projektes gezeigt werden, dass die Zunahme im Jahr 2018 auf das Auftreten einer neuen Genogruppe mit Azithromycin MHK-Werten um 1 mg/L zurückgeführt werden kann (32).

Für das Cephalosporin Ceftriaxon konnten über den Berichtszeitraum im niedrigen, sensiblen Bereich leichte Verschiebungen hin zu höheren MHK-Werten festgestellt werden. Diese Entwicklungen können ein Hinweis auf eine generelle Zunahme der MHKs für dieses Antibiotikum sein. Für eine Beurteilung dieser Daten muss jedoch eine weitere, engmaschige Surveillance der MHK-Werte über die nächsten Jahre erfolgen.

Für Cefixim wurde im Jahr 2019 zwar der höchste Anteil an resistenten Isolaten beobachtet, jedoch lag die MIC90 mit 0,016 mg/L in diesem Jahr auf dem niedrigsten Wert des gesamten Berichtszeitraums. Dies könnte darauf hindeuten, dass einzelne Cefixim-resistente Isolate mit Reisen assoziiert sein könnten, während sich die MHK-Werte der Isolate von in Deutschland erworbenen Infektionen auf Grund der im Vorkapitel angesprochenen Maßnahmen sich zunehmend in Richtung Cefixim-Sensibilität verschieben. Da im Rahmen des Go-SURV Projekts Daten zu Reiseanamnese und Übertragungswegen nicht erhoben wurden, können diese Überlegungen jedoch nicht weiter überprüft werden.

Die MHK-Werte für Ciprofloxacin und Penicillin blieben über den Berichtszeitraum relativ konstant auf hohem Niveau.

#### **6.4 Diskussion der molekularepidemiologischen Ergebnisse**

Die molekulare Surveillance von NG-Isolaten ermöglichte durch die Identifikation verschiedener NG-Populationen und deren Verbreitung eine erweiterte Einschätzung der Resistenzsituation in Deutschland. Insbesondere durch die Überlagerung von Sequenzdaten mit Antibiotika-Empfindlichkeitsdaten sowie durch den Vergleich der ermittelten Sequenztypen mit internationalen Daten konnte eine deutlich erweiterte und detailliertere Einschätzung der Infektionslage in Deutschland erreicht werden. So konnte z.B. die Zunahme an Azithromycin-resistenten Isolaten in den Jahren 2016-2018 mit einer Ausbreitung der Isolate des ST12302 zeitlich korreliert werden und lässt vermuten, dass es sich hierbei nicht um ein diffuses Geschehen handelt, sondern auf die klonale Ausbreitung eines Sequenztyps zurückzuführen ist.

Trotz der hohen Variabilität des Erregers konnten im Rahmen des Go-SURV-Projekts mehrere verschiedene Sequenztypen und auch Klade mit höherer Prävalenz nachgewiesen werden (Abbildungen 16 und 17). Zu den Sequenztypen mit Prävalenzen über 3% gehörten ST11461 mit 3,4% und ST5441 mit 3,2%.

Diese Sequenztypen konnten bereits im Jahre 2013 in anderen europäischen Ländern (Österreich, Frankreich) nachgewiesen werden (33). Ebenso wurden diese beiden Sequenztypen in einer Studie aus den Niederlanden beschrieben. Hier wurden diese beiden Sequenztypen im Zeitraum 2012-2016 unter den Sequenztypen mit höchster Prävalenz nachgewiesen (34). In Deutschland nahm der Anteil der Isolate, die zu den beiden Sequenztypen gehörten, in den Jahren 2014-2017 zu (17). Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Isolate der Gruppe vom ST1407/3779, welche zuvor international eine

hohe Verbreitung aufgezeigt hatten, im Beobachtungszeitraum ab. Isolate dieses Sequenztyps sind mit Cefixim- und Ceftriaxon-Resistenz assoziiert und wurden bereits bei Therapieversagen mit Ceftriaxon-Behandlung nachgewiesen (35, 36). Eine Abnahme der Prävalenz der Isolate der Genogruppe 1407/3779 wurde ebenfalls international beobachtet und könnte durch eine vermehrte Testung von extragenitalen Lokalisationen, der dualen Therapie (Ceftriaxon und Azithromycin) und einer möglichen immunologischen Komponente in bestimmten Kohorten erklärt werden (17). Aber auch der Anstieg an Isolaten des ST5441, welcher ebenfalls gehäuft von extragenitalen Lokalisationen isoliert wurden, könnte möglicherweise ebenfalls zu einer Verringerung an Isolaten des ST1407/3779 beigetragen haben (37).

Diese Beobachtungen verdeutlichen nochmals die Variabilität von NG auch über die Zeit und zeigen die dringliche Notwendigkeit einer kontinuierlichen Surveillance von NG.

### **Die Überlagerung der Ergebnisse der phänotypischen Resistenztestungen mit den Sequenzdaten**

Die Überlagerung der ermittelten MHK-Werte mit dem phylogenetischen Stammbaum, welcher durch die (Teil-) Sequenzen der zwei für molekulargenetische Vergleiche bei NG wichtigen Gene *tbpB* und *porB* generiert worden war, ermöglichte die Identifikation von sechs Kladen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber den therapeutisch wichtigen Antibiotika Azithromycin, Cefixim und/oder Ceftriaxon.

Insbesondere die Kladen C und F, welche eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber allen drei Antibiotika inklusive dem therapeutisch wichtigen Cephalosporin Ceftriaxon aufwiesen, sind von höchster Public Health-Relevanz. Diese Entwicklungen müssen weiterhin streng überwacht werden, da diese Isolate die momentan nach deutscher Leitlinie empfohlene Therapie bedrohen bzw. aushebeln könnten. Die Prävalenz der Klade C zugehörigen Isolate der Genogruppe 1407/3779, welche wie bereits beschrieben mit Therapieversagen assoziiert sind, war jedoch in den letzten Jahren rückläufig.

Im Gegensatz dazu nahm die Anzahl der Isolate aus Klade F, welche ein alarmierendes Antibiotikaprofil aufwiesen, in den Jahren 2016-19 zu. Isolate dieser Klade waren verstärkt mit extragenitalen Lokalisationen assoziiert (Abbildung 19; (37). Isolate des ST2318 (Klade F) wurden bereits in den Jahren 2012-2013 mit hoher Prävalenz in China [Peng et al., 2019], in Amsterdam und Madrid nachgewiesen (37, 38). In anderen Studien wurden diese Isolate des ST2318 ebenfalls in die Gruppe der Isolate des MLST7827 eingruppiert. Isolate dieses multi locus Sequenztyps (MLST) fielen erstmals 2016-18 in Norwegen wegen ihrer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon auf und scheinen sich in Europa zu verbreiten (39, 40). Ganzgenomanalysen der Isolate aus den Niederlanden zeigten, dass Isolate des MLST7827 mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon ein non-mosaic 13.001 *penA* Allele mit A501V Mutation and *porB1b* G120K/A121D Mutationen aufwiesen, welche bei empfindlichen MLST7827-Isolaten nicht nachgewiesen wurde (38). Derzeit erfolgt die Ganzgenomsequenzierung der Isolate der Klade F, um diese mit höherer Auflösung zu analysieren, genetische Resistenzprofile zu ermitteln und besser in das internationale Geschehen einsortieren zu können.

Die Isolate der Kladen A, B und D waren mit erhöhten MHK-Werten gegenüber Azithromycin assoziiert und Isolate der Klade E wiesen eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber dem oralen Cephalosporin Cefixim auf (17, 32). In Klade A finden sich hauptsächlich die Isolate des ST17972 und in Klade B des ST20071, über die bisher wenig bekannt ist (32). ST12302 ist in Klade D hochprävalent. Dieser Sequenztyp besitzt einen mosaic-*mtr*-Lokus, welcher 2018 in den USA erstmalig beschrieben wurde und eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber dem therapeutisch ebenfalls wichtigen



Azithromycin vermittelt (32, 41-43). In Deutschland wurde dieser Sequenztyp erstmalig 2016 detektiert und nahm in den letzten Jahren bis 2019 an Prävalenz deutlich zu. Gleichzeitig wurde eine Zunahme an Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin beobachtet. Um eine detaillierte Beschreibung der Isolate zu ermöglichen, wurde in 2019 im Rahmen eines RKI-internen Forschungsprojekts die Ganz-Genom Sequenzierung von NG Isolaten etabliert (32). Diese Analysen der Isolate aus 2018 zeigten, dass ST12302 den neuartigen, durch Rekombination erworbenen mosaic-*mtr*-Lokus besaß und dass diese Isolate einen Hauptanteil an Azithromycin-resistenten Stämmen in Deutschland darstellten. Auf Grundlage der Proben aus dem GoSurv-Projekt wurde dieses Phänomen durch unsere Gruppe zum ersten Mal für Europa publiziert (32). Diese Daten verdeutlichen, dass Resistenzen gegenüber Azithromycin durch Mutation, Rekombination und klonale Ausbreitung resistenter Stämme verursacht werden können.

Bisher sind Ceftriaxon-resistente Stämme in Deutschland nur sporadisch aufgetreten, jedoch könnte das Auftreten und eine Weiterverbreitung von ST2318 möglicherweise die Evolution hin zu einem resistenten Stamm begünstigen. Die Verbreitung von MLST7827 in anderen europäischen Ländern deutet darauf hin, dass diese Isolate sich schnell verbreiten können und zeigt, dass eine stetige Surveillance dieses Erregers national und international notwendig ist.

Die im Beobachtungszeitraum durchgeführte molekulare Typisierung der Isolate in Verbindung mit Daten zur Antibiotika-Sensitivität der Isolate ermöglichte es, ein eher diffuses Geschehen der Zunahme an Isolaten mit verminderter Azithromycin-Suszeptibilität mit der Ausbreitung eines spezifischen Stammes zu korrelieren sowie Isolate mit auffälligem Antibiotika-Profil zu identifizieren und diese Isolate international einzuordnen. Durch die Korrelation der molekulargenetischen Daten mit epidemiologischen Daten können genauere Analysen zur Ausbreitung bestimmter Resistenz-assoziiierter Stämme in spezifischen Risikogruppen beobachtet werden und Public Health-Maßnahmen damit zielgerichteter formuliert und angepasst werden.

## 6.5 Diskussion der qualitätssichernden Maßnahmen

Die Ermittlung der Antibiotikaempfindlichkeit bei NG erfolgt mittels phänotypischen Empfindlichkeitstestung. Da der Erreger dazu angezüchtet werden muss, ist dieses Verfahren vergleichsweise arbeits- und zeitintensiv. Die Empfindlichkeitstestung erfolgt mittels Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Diese kann beispielsweise durch den sogenannten Epsilometertest (E-Test) oder durch eine klassische Agardilution erfolgen. Alle Methoden der MHK-Bestimmung bei NG erfordern viel Erfahrung, da die Messergebnisse bereits bei geringen Bedingungsschwankungen abweichen können und die Messung sich somit als fehlerhaft erweisen kann. Als zusätzliche Erschwerung kommt hinzu, dass momentan keine standardisierte Arbeitsanweisung für deutsche Labore zur Verfügung steht.

Bereits kleinere Messungenauigkeiten können zu Abweichungen in der Resistenzinterpretation führen und somit direkte Auswirkungen auf die für die Patienten gewählte, individuelle Therapie der Gonorrhö haben. Aus diesem Grund ist es von essentieller Bedeutung, die Qualität der durchgeführten Empfindlichkeitstestungen regelmäßig zu überprüfen. Zusätzlich sind Daten zur Messqualität in deutschen Laboren ausschlaggebend, um die Aussagekraft weiterer Surveillance-Instrumente wie der im März 2021 eingeführten Meldepflicht für NG mit verminderter Antibiotika-Empfindlichkeit einzuschätzen.

Neben regelmäßigen Trainingsmaßnahmen für die am Go-SURV teilnehmenden Labore wurde die Qualität der Empfindlichkeitstestungen jährlich überprüft. Dabei wurde einerseits die am RKI durchgeführte Nachttestung der eingesendeten Isolate mit den übermittelten Empfindlichkeitswerten der teilnehmenden Labore verglichen. Andererseits wurden im Berichtszeitraum ein Pilotringversuch und ein umfangreicher regulärer Ringversuch durchgeführt. Die Ergebnisse beider qualitätssichernden Maßnahmen wurden individuell an die teilnehmenden Labore zurückgespiegelt.

#### **6.5.1 Vergleich der übermittelten Ergebnisse aus den Laboren mit den Nachttestungsergebnissen**

In allen Jahren des Berichtszeitraums entsprachen die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung für Cefixim am besten jenen, welche am RKI ermittelt wurden. Hier betrug die Konkordanz zwischen Nachttestungsergebnissen und den Ergebnissen der teilnehmenden Labore in allen Jahren über 90%. Im Vergleich zu beispielsweise Ceftriaxon ist die Messung mit dem häufig durchgeführten E-Test allerdings weniger fehleranfällig, da der niedrige sensible Bereich  $<0.016$  mg/L nicht aufgelöst wird. Trotzdem führten die fehlerhaften Empfindlichkeitstestungen in allen Jahren mit Ausnahme des Jahres 2018 zu einigen Abweichungen in der SIR-Interpretation. Dies hatte auch mehrfach zur Folge, dass Cefixim-resistente Isolate von den Laboren nicht als solche erkannt wurden.

Die deutlich höher ausfallenden Abweichungen bei bis zu 40% aller nachgetesteten Isolate für das wichtige Therapeutikum Ceftriaxon lässt sich auf die deutlich feinere Auflösung im niedrigen sensiblen Bereich zurückführen. Trotz der Messmöglichkeit in diesem Bereich, welcher auch für die Abschätzung der evolutionären Entwicklungen aussagekräftig sein kann, wird diese nicht von allen Laboren genutzt. Dies trägt unter anderem zu den erheblichen Abweichungen der MHK-Werte zwischen Laborergebnissen und Nachttestungsergebnissen bei, bleiben aber für die Interpretation der klinischen Wirksamkeit ohne weitere Folgen. Bedingt auch durch die übersichtliche Resistenzsituation bei Ceftriaxon hatten die Abweichungen kaum Auswirkungen auf die SIR-Interpretation. Trotzdem könnte in einigen Fällen möglicherweise auf Ceftriaxon als Therapeutikum der Wahl trotz vorliegender Empfindlichkeit verzichtet worden sein. Zudem wurde der Ceftriaxon-resistente Stamm, welcher im Jahr 2018 isoliert wurde, vom teilnehmenden Labor initial nicht als resistent erkannt.

Bedeutende Abweichungen ergaben sich auch bei Azithromycin. Dieses Antibiotikum ist in der Empfindlichkeitstestung ganz besonders anspruchsvoll, da Azithromycin noch stärker auf äußere Bedingungen wie pH-Wert oder Kohlendioxid-Konzentration reagiert als andere Substanzen (18, 44). Entstehende Abweichungen sind somit sowohl bei der Empfindlichkeitstestung als auch in weiterer Folge bei der Interpretation zu erwarten. Gerade auf Grund der vorliegenden Resistenzlage bei Azithromycin sind korrekte Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen hier besonders wichtig, wobei im Rahmen dessen den regelmäßigen Schulungen der Labore eine besondere Bedeutung zukommt.

Auch für Ciprofloxacin und Penicillin lagen in allen Jahren größere Abweichungen der Empfindlichkeitstestungsergebnisse vor. Während diese MHK-Abweichungen im Falle der Ciprofloxacin-Testung nur wenige Änderungen der SIR-Interpretation zur Folge hatten, wurden Penicillin-Resistenz bzw. -Sensibilität von den Laboren häufig falsch eingeschätzt.

Ein zusätzlicher Grund für abweichende SIR-Interpretationen kann die Verwendung des CLSI-Interpretationsstandards anstelle des EUCAST-Standards sein. Hier können sich insbesondere bei den Cephalosporinen und bei Ciprofloxacin Unterschiede ergeben, wobei die EUCAST Kriterien hier als deutlich strenger einzustufen sind. Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Daten weiterhin einen deutlichen Bedarf an qualitätssichernden Maßnahmen auf. Insbesondere das Laborpersonal, welches

die Empfindlichkeitstestungen durchführt, sollte weiter in der Methodik und Interpretation der Resistenztestung geschult werden.

### 6.5.2 Ringversuch 2018

Im Rahmen des 2018 durchgeführten Ringversuchs konnte gezeigt werden, dass die Verfahren bezüglich Anzucht, Methodik der Empfindlichkeitstestung und Interpretation der Ergebnisse zwischen den Laboren stark unterschiedlich sind. Die ausgewerteten Daten zeigten deutlich die Komplexität der Antibiotikaempfindlichkeitstestung bei NG und sie zeigten darüber hinaus, dass bereits geringe Unterschiede im diagnostischen Vorgehen für abweichende Testergebnisse verantwortlich sein können. Die Wichtigkeit regelmäßiger Qualitätssicherungsmaßnahmen wurde somit auch hier deutlich. Ein zentrales Ziel der zukünftigen NG-AMR-Surveillance am RKI sollte es daher sein, auf eine Harmonisierung der verwendeten Methodik in der Laborlandschaft Deutschlands hinzuwirken. Die Ergebnisse des Ringversuches wurden in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht (18). Auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse aus dem Ringversuch und auf der Basis von europäischen und internationalen Empfehlungen sowie der Fachliteratur soll eine einheitliche Verfahrensanleitung (SOP) erstellt werden. Diese kann im Anschluss allen interessierten Laboren in Deutschland zur weiteren Steigerung der diagnostischen Qualität zur Verfügung gestellt werden.

Trotzdem war das Abschneiden der Labore im Ringversuch allgemein als sehr gut zu bewerten. Jedoch gilt es zu beachten, dass die am Go-SURV teilnehmenden Labore bereits mehrfach geschult wurden sowie vergleichsweise engagiert und erfahren in der Empfindlichkeitstestung von NG sind. Es kann angenommen werden, dass dieser recht hohe Standard nicht unbedingt für alle Labore in Deutschland repräsentativ ist.

### 6.6 Ausblick

Die bisher vom Go-SURV Projekt gelieferte Datengrundlage zur Abschätzung der Gesamtsituation der NG-AMR in Deutschland wird seit 1. Januar 2021 in Form einer Amtsaufgabe am RKI fortgeführt. Die im Go-SURV aufgebauten Strukturen können somit weitergeführt und ausgebaut werden. Infolge dessen wird weiterhin essentielle Arbeit zur phänotypischen und molekularen Überwachung der NG-AMR geleistet.

Die im Go-SURV erhobenen Daten zur NG-AMR lieferten des Weiteren die Grundlage für die Begründung der zum 1. März 2020 eingeführten nicht-namentlichen Meldepflicht für den Labornachweis von *Neisseria gonorrhoeae* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber der Antibiotika Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon. Die federführend im FG34 am RKI betreute Meldepflicht bietet somit eine weitere Datengrundlage, um neben den im Go-SURV erhobenen Daten die Resistenzlage von NG in Deutschland detaillierter abbilden zu können. Somit wird die Surveillance der NG-AMR in Deutschland auf der Basis des Go-SURV entscheidend ausgebaut und damit insbesondere im Hinblick auf den Gesamtumfang der Infektionen mit NG erweitert. Die am RKI im Rahmen des Labornetzwerks ermittelten AMR-Anteile können mithilfe der Meldedaten auf die deutsche Situation extrapoliert und somit eine Näherung zum Gesamtausmaß der Resistenzsituation bei NG in Deutschland ermittelt werden.

Die am RKI erhobenen Daten im Rahmen der weitergeführten NG-AMR-Surveillance, gemeinsam mit der Meldepflicht für Erreger mit verminderter Empfindlichkeit, können verwendet werden, um besonders vulnerable oder speziell betroffene Personengruppen bzw. Übertragungswege und Transmissionsnetzwerke zu identifizieren und somit entsprechende Public Health-Maßnahmen einleiten zu können. Mit diesen Aktivitäten werden zentrale Ziele der nationalen Strategie der Bundesregierung

zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen, insbesondere im Handlungsfeld 5 „Wissensgrundlage und Datennutzung weiter ausbauen“ (S. 20f)<sup>4</sup> umgesetzt.

## 7. Gender Mainstreaming Aspekte

Gender-Aspekte wurden soweit möglich in Go-SURV durchgängig in allen Phasen berücksichtigt und inhaltlichen differenziert dargestellt. So wurden die Auswertungen, wo notwendig, stratifiziert nach Geschlecht durchgeführt, sowie mögliche Zusammenhänge mit Antibiotika-Resistenzmustern ausgewertet.

---

<sup>4</sup> Bundesministerien für Gesundheit und für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (2016). BIS 2030 - Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit.

## 8. Publikationen der Projektergebnisse und Öffentlichkeitsarbeit

Die im Laufe der Berichtsperiode erarbeiteten Inhalte und Ergebnisse im Rahmen des GO-Surv-Projekts führten zu vielen Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und Fachbuchkapiteln sowie zu zahlreichen Beiträgen bei nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen in Form von Vorträgen und Posterpräsentationen.

### 8.1 Veröffentlichungen in Peer-Review Fachjournalen

- Meyer T, Schüttler CG, Straube E, Roß RS, Stürmer M, Jansen K, Buder S, Nick S, Hagedorn HJ, Bremer V, Brockmeyer NH. Schnelltest-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen in niedrigschwelligen Einrichtungen: Gemeinsame Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017 Feb;60(2):245-254.
- Bremer V, Dudareva-Vizule S, Buder S, An der Heiden M, Jansen K. Sexually transmitted infections in Germany: The current epidemiological situation. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017 Sep;60(9):948-957.
- Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Tripodo F, Amato-Gauci AJ, Unemo M; Euro-GASP network. Overall Low Extended-Spectrum Cephalosporin Resistance but high Azithromycin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in 24 European Countries, 2015. BMC Infect Dis. 2017 Sep 11;17(1):617. doi: 10.1186/s12879-017-2707-z.
- Buder S, Dudareva S, Jansen K, Loenenbach A, Nikisins S, Sailer A, Guhl E, Kohl PK, Bremer V; GORENET study group. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. BMC Infect Dis. 2018 Jan 17;18(1):44.
- Harris SR, Cole MJ, Spiteri G, Sánchez-Busó L, Golparian D, Jacobsson S, Goater R, Abudahab K, Yeats CA, Bercot B, Borrego MJ, Crowley B, Stefanelli P, Tripodo F, Abad R, Aanensen DM, Unemo M; Euro-GASP study group. Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. Lancet Infect Dis. 2018 Jul;18(7):758-768. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30225-1. Epub 2018 May 15.
- Cole MJ, Quaye N, Jacobsson S, Day M, Fagan E, Ison C, Pitt R, Seaton S, Woodford N, Stary A, Pleininger S, Crucitti T, Hunjak B, Maikanti P, Hoffmann S, Viktorova J, Buder S, Kohl P, Tzelepi E, Siatravani E, Balla E, Hauksdóttir GS, Rose L, Stefanelli P, Carannante A, Pakarna G, Mifsud F, Cassar RZ, Linde I, Bergheim T, Steinbakk M, Mlynarczyk-Bonikowska B, Borrego MJ, Shepherd J, Pavlik P, Jeverica S, Vazquez J, Abad R, Weiss S, Spiteri G, Unemo M. Ten years of external quality assessment (EQA) of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility testing in Europe elucidate high reliability of data. BMC Infect Dis. 2019 Mar 25;19(1):281. doi: 10.1186/s12879-019-3900-z.
- Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bakterielle sexuell übertragbare Infektionen. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Mar;17(3):287-317. doi: 10.1111/ddg.13804\_g.
- Meyer T., Buder S. The Laboratory Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: Current Testing and Future Demands. Pathogens. 2020 Jan 31;9(2).
- Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Amato-Gauci AJ, Cole MJ, Unemo M; Euro-GASP network. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. BMC Infect Dis. 2018 Dec 3;18(1):609.
- Cole MJ, Quinten C, Jacobsson S, Day M, Amato-Gauci AJ, Woodford N, Spiteri G, Unemo M; Euro-GASP network. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme (Euro-GASP) appropriately

reflects the antimicrobial resistance situation for *Neisseria gonorrhoeae* in the European Union/European Economic Area. BMC Infect Dis. 2019 Dec 10;19(1):1040.

Selb R, Jansen K, Eckardt M, Tamminga T, Dudareva S, Gassowski M, Graeber I, Guhl E, Heuer D, Buder S and the GORENET EQA study group: External quality assessment (EQA) of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility testing in primary laboratories in Germany. BMC Infect Dis. 2020 Jul 16;20:514.

Banhart S, Jansen K, Buder S, Tamminga T, Calvignac-Spencer S, Pilz T, Martini A, Dudareva S, Nikisins S, Dehmel K, Zuelsdorf G, Guhl E, Graeber I, Kohl PK, Unemo M, Bremer V, Heuer D; GORENET study group. Molecular epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates identifies a novel association between genogroup G10557 (G7072) and decreased susceptibility to cefixime, Germany, 2014 to 2017. Euro Surveill. 2020; 25:1900648.

Banhart S, Selb R, Oehlmann S, Bender J, Buder S, Jansen K, Heuer D. The mosaic mtr locus as major genetic determinant of azithromycin resistance of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2018. J Infect Dis. 2021; 16:jiab091. doi: 10.1093/infdis/jiab091.

Jansen K, Selb R, Banhart S, Buder S, Heuer D. Response to: The mosaic mtr locus as major genetic determinant of azithromycin resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. J Infect Dis. 2021. 2;jiab179. doi: 10.1093/infdis/jiab179.

## 8.2 Veröffentlichungen in weiteren wissenschaftlichen Fachzeitschriften und -büchern

Buder S, Guhl E, Kohl PK, Dudareva S, Jansen K, Bremer V, Pfüller R. Erster Nachweis einer Gonorrhö mit einem high-level Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland. Epid Bull 2016, 036 DOI 10.17886

Lehrbuch: Otto Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7. Auflage, Springer Verlag GmbH Deutschland, Hsg. Plewig, Ruzicka, Kaufmann, Hertl  
Kapitel 16 Gonorrhö und andere Formen der Urethritis  
Kapitel 18 Weitere venerische Erkrankungen (Buder, Kohl)

Jansen K, Heuer D, Buder S: Drei Fälle von Gonorrhö mit ausgeprägter Antibiotika-Resistenz und Therapieversagen in Australien und Großbritannien. Epid Bull 2018; 24:221–222

40-year-old male with urethral discharge: Preparation for the specialist examination: part 13. Buder, Hautarzt. Sonderheft Mein Facharzttraining. 2018 Nov;69(Suppl 2):132-135.

Deutsche STI-Gesellschaft. Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059 – 004: AWMF, 2019.

Buder S, Jansen K. Update Gonorrhoe- *Neisseria gonorrhoeae* in Zeiten des Superbugs. HIV&More 2019; 1.

Buder S, Heuer D, Guhl E, Graeber I, Eicke S, Obermeier M, Müller MO, Kurzendörfer 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 10.25646/621

Lehrbuch: Otto Braun Falco's Dermatology, Venerology und Allergology, 1. Edition, Springer-Verlag GmbH Germany, publisher Plewig, Ruzicka, Kaufmann, Hertl  
Chapter 17 Sexually Transmitted Diseases: Introduction (Lautenschlager, Buder)  
Chapter 18 Gonorrhoea and Urethritis (Buder, Lautenschlager)  
Chapter 20 Other Venereal Infections (Buder, Lautenschlager)

Selb R, Bremer V, Jansen K, Buder S, Heuer D: Einführung einer Meldepflicht für *N. gonorrhoeae* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon. *Epid Bull* 2020; 10: 6 -12

### 8.3 Vorträge und Poster auf Kongressen

„Schnelltestdiagnostik bei Gonorrhoe“. Buder, Jansen, Kohl; Expertentreffen „Schnelltests in der Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen“, 04.02.2016, Robert Koch Institut Berlin

“Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoea* towards Ceftriaxone and Cefixime remains low in Germany”. Dudareva-Vizule, Buder, Jansen, Loenenbach, Nikisins, Sailer, Guhl, Kohl, Bremer. 26 th ECCMID, 09.-12.04. 2016, Amsterdam

„Stehen wir vor dem Superbug *Neisseria gonorrhoeae*? Aktuelle Resistenzsituation in Deutschland“. Buder, Kohl; Deutscher STI Kongress, 07.-09.07.2016, Rotes Rathaus, Berlin

„Mikroskopierkurs Fluor urethralis“ (TED-Vortrag). Buder, Winzer, Kohl; 25. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, 23.-29.07.2016, München

“Good laboratory practice and new approaches for the diagnosis of gonorrhoea”. Buder, Kohl; 30th European Conference on Sexually Transmitted Infections, 15.-17.09.2016, Budapest

„STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Akademie für öffentliches Gesundheitswesen, 24.10.2017, Berlin

„Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder; Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin und Ärztekammer Westfalen-Lippe, 19.11.2016, Bochum

“Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany”. Dudareva-Vizule, Buder, Jansen, Loenenbach, Nikisins, Sailer, Guhl, Kohl, Bremer. 17th IUSTI world congress 09.-12-05. 2016, Marrakesh, Morocco

„Erster Nachweis einer Gonorrhoe mit einem high-level Azithromycin resistenten Erreger in Deutschland“. Buder, Guhl, Pfüller, Dudareva-Vizule, Jansen, Bremer, Kohl. Deutscher STI Kongress, 07.-09.07.2016, Rotes Rathaus, Berlin

“Increase in Azithromycin Resistance and low Levels of Cephalosporine Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Germany”. Buder, Dudareva-Vizule, Jansen, Bremer, Kohl; 20th International Pathogenic *Neisseria* Conference, 04.-09.09.2016, Manchester

“Increase in Azithromycin Resistance and low levels of Cephalosporine Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Germany”. Buder, Dudareva-Vizule, Jansen, Bremer, Kohl; 30th European Conference on Sexually Transmitted Infections, 15.-17.09.2016, Budapest

„Gonokokken-Diagnostik: Resistenzentwicklung und Stellenwert molekularer Tests“. Buder; 6. Regensburger Meeting für angewandte molekulare Diagnostik (REMMDi), 06.-08.04.2017, Regensburg

„Was tun bei Gonorrhoe? Wissenswertes zur aktuellen Resistenzsituation und Therapie in Deutschland“. Buder, Dudareva-Vizule, Jansen, Bremer, Kohl; 49. DDG-Tagung, Berlin, 26.-29.04.2017

STI-Kurs der DSTIG: Neue und bewährte Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen (chair A. Starry). Buder, 49. DDG-Tagung, Berlin, 26.-29.04. 2017

„STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, 49. Jahreskongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 27.4.2017, Berlin

- „Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder; Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin, 24.06.2017, Berlin
- “Isolated gonococcal tendovaginitis of the forearm as clinical presentation of disseminated gonococcal infection”. Buder, Greissl, Swidsinski, Cao, Bayar, Jansen, Kohl; 31th European Congress of IUSTI-Europe on Sexually Transmitted Infections, 31.08.–02.09.2017, Helsinki
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Vorlesung im Studiengang Epidemiologie der Berlin School of Public Health, 8.11.2017, Berlin
- „Resistenzmonitoring im Konsiliarlabor für Gonokokken“. Buder, Jansen. Prävention und frühzeitige Diagnosestellung bei sexuell übertragbaren Erkrankungen. Dialog Versorgungsforschung NRW. 15.11.2017, Essen
- “Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder, Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin und Ärztekammer Westfalen-Lippe, 19.11.2017, Bochum
- „Superbug N. gonorrhoeae? Wissenswertes zur Resistenzsituation und Therapie in Deutschland“. Buder, Jansen, Heuer, Kohl; 3. Fachtag "Sexuelle Gesundheit: Forschung zur Sexarbeit & STI-Forschung", 24.-25.11.2017, Köln
- „Was tun bei Gonorrhoe? Wissenswertes zur aktuellen Resistenzsituation und Therapie in Deutschland“. Buder, Dudareva-Vizule, Tamminga, Jansen, Bremer, Kohl. Dresdner Symposium, 25.11.2017, Dresden
- „Update STI 2018- die klassischen sexuell übertragbaren Erkrankungen“. Buder, 21. Wiedereinstiegskurs für Ärztinnen und Ärzte nach berufsfreiem Intervall, Kaiserin Friedrich-Stiftung, 12.01. 2018, Berlin
- „Gonokokken- Ist der Superbug schon eingetroffen?“. Buder, 131. Tagung der Berliner Dermatologische Gesellschaft, 20.01.2018, Berlin
- „Resistenzentwicklung bei Neisseria gonorrhoeae“. S. Buder, D. Heuer, S. Dudareva-Vizule, T. Tamminga, A. Loenenbach, V. Bremer, P. K. Kohl, K. Jansen. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 19.-21.02.2018, Bochum, Vortrag
- „Gonorrhoe-Resistenzen – Therapie in Zeiten des „Superbug““. Buder, Kohl 17. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage 2018 in Berlin, 24.03. 2018, Berlin
- “Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder, Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin und Ärztekammer Westfalen-Lippe, 20.04.2018, Bochum
- „Neue Therapieoptionen bei Gonokokkeninfektionen“. S Buder. 63. Deutscher STI-Kongress, 06.-09.06. 2018, Bochum
- „Neisseria gonorrhoeae-auf dem Weg zum Superbug?“. S. Buder, D. Heuer, S. Dudareva-Vizule, T. Tamminga, A. Loenenbach, V. Bremer, P. K. Kohl, K. Jansen. 63. Deutscher STI-Kongress, 06.-09.06. 2018, Bochum
- „Gonorrhoe – auf dem Weg zur Unbehandelbarkeit?“ S. Buder, D. Heuer, S. Dudareva, V. Bremer, K. Jansen, P. K. Kohl. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT), 20.-23.06. 2018, Gürzenich Köln
- „Urethritis Update“. Buder, Kohl. 26. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, 24.-28.07.2018, München



## Go-SURV Endbericht, April 2021

- „Neisseria gonorrhoeae – Profil eines Superbugs“. S Buder, S. Dudareva, D Heuer, K Jansen, PK. Kohl. HIV im Focus, 01.09. 2018, Berlin
- „Update STI 2018“. Buder, Dermapraxis Berlin, 16. Jahrestagung der Berliner Dermatologen in Kooperation mit dem BVDD-Landesverband Berlin, 21.-23. 09. 2018, Berlin
- “Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder, Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin und Ärztekammer Westfalen-Lippe, 12.10.2018, Bochum
- „Clinical signs, diagnosis and therapy of disseminated gonococcal infections“ Buder, Kohl, XXIII. Tagung der ungarischen STI-Gesellschaft, 25.-27.10. 2018, Budapest
- „Gonorrhoe-Leitlinie: was ist neu?“ Buder, Meyer, Spornraft-Ragaller, Brockmeyer, 22. Dresdner AIDS-Symposium, 17.11. 2018, Dresden
- „Increase in Azithromycin Resistance and low Levels of Cephalosporine Resistance in Neisseria gonorrhoeae in Germany“ S. Buder, D. Heuer, S. Dudareva-Vizule, S. Banhart, T. Taminga, T. Pilz, E. Guhl, I. Graeber, P.K. Kohl, K. Jansen, V. Bremer. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 19.-21.02.2018, Bochum
- Molecular Typing of Neisseria gonorrhoeae Strains in Germany (2014 -2016) by Neisseria gonorrhoeae Multiantigen Sequence Typing (NG-MAST). S. Banhart, S. Buder, T. Pilz, S. Dudareva-Vizule, T. Taminga, E. Guhl, I. Graeber, V. Bremer, P.K. Kohl, K. Jansen, D. Heuer. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 19.-21.02.2018, Bochum
- „Low Levels of Cephalosporine Resistance and high Levels of Azithromycin Resistance in Neisseria gonorrhoeae in Germany“. S. Buder, D. Heuer, S. Dudareva-Vizule, S. Banhart, T. Taminga, T. Pilz, E. Guhl, I. Graeber, P.K. Kohl, V. Bremer, K. Jansen. International Union against Sexually transmitted infection (IUSTI) 2018 World and European Congress, 27.-30.06. 2018, Dublin (Poster-Präsentation)
- Molecular Typing of Neisseria gonorrhoeae Strains in Germany (2014 -2016) by Neisseria gonorrhoeae Multiantigen Sequence Typing (NG-MAST). S. Banhart, S. Buder, T. Pilz, S. Dudareva-Vizule, T. Taminga, E. Guhl, I. Graeber, V. Bremer, P.K. Kohl, K. Jansen, D. Heuer. International Union against Sexually transmitted infection (IUSTI) 2018 World and European Congress, 27.-30.06. 2018, Dublin
- „HIV und STI in Europa: Wie wirken sich unterschiedliche Präventions-Strategien aus?“ Jubiläums-Fachtag der Zentren für sexuelle Gesundheit Berlin, 19.9.2018, Berlin
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen, 9.10.2018, Düsseldorf
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Fachtag sexuelle Gesundheit NRW, Bochum, 6.11.2018, Berlin
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Vorlesung im Studiengang Epidemiologie der Berlin School of Public Health, 7.11.2018, Berlin
- „Update STI 2019- die klassischen sexuell übertragbaren Erkrankungen“ (Vortrag), Buder, 22. Wiedereinsteigskurs für Ärztinnen und Ärzte nach berufsfreiem Intervall, 11.01.2019, Kaiserin Friedrich-Stiftung, Berlin
- „Schnelltestdiagnostik bei Gonorrhoe“. Buder S, Expertentreffen „Schnelltests in der Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen“, 08.02.2019, Robert Koch Institut, Berlin
- „Molecular typing of Neisseria gonorrhoeae strains in Germany (2014-2017) by Neisseria gonorrhoeae Multiantigen Sequence Typing (NG-MAST)“ Banhart S, Buder S, Guhl E, Graeber I, Pilz T, Taminga T, Jansen

## Go-SURV Endbericht, April 2021

- K, Heuer D, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 25.-27.02. 2019, Göttingen, Deutschland
- „Bewährtes und neue Entwicklungen bei der Diagnostik der Gonorrhoe“. Buder S, Curriculäre Fortbildung Sexuelle Gesundheit und sexuell übertragbare Infektionen der Ärztekammer Berlin und Ärztekammer Westfalen-Lippe, 05.04.2019, Bochum
- „AWMF S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe“ (2019)  
Was ist neu?“ S. Buder, P. Spornraft-Ragaller, T. Meyer, N. Brockmeyer, 50. DDG-Tagung, 01.-04.05.2019, Berlin
- „STI-Kurs: Bakterielle STIs und Resistenzen 2019“. Buder S, 50. DDG-Tagung, 01.-04.05.2019, Berlin
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, 50. Jahreskongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2.5.2019, Berlin
- „STI, PrEP, und das Drumherum: Was wissen wir, was können wir tun, was besser nicht?“, K. Jansen, HIV im Dialog, 30.8.2019, Köln
- „STI, PrEP, und das Drumherum: Was wissen wir, was können wir tun, was besser nicht?“, K. Jansen, DAGNÄ-Workshop, 6.9.2019, Köln
- „WIR Center for Sexual Health and Medicine: Lessons Learned from the First Inter-Institutional STI/HIV Care Model in Germany „ Buder S, Schlüter Ch, Potthoff A, Wach J, Kayser A, Schu M, Jonas B, Tossmann P, Kasper A, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer NH, IUSTI Europe Congress 2019, 15.-17.09.2019, Tallinn, Estonia
- „Epidemiologische Vielfalt – neue Erreger, neue Übertragungswege“, K. Jansen, 4. Fachtag sexuelle Gesundheit der Deutschen STI-Gesellschaft, 27.9.2019, Berlin
- „Genital Ulcers - New Diagnostic Tools“, P.K. Kohl, S.Buder, 28th EADV Congress, 13.-18.10.2019, Madrid, Spanien
- „Update STI 2019“ S. Buder, dermapraxis Berlin, 17. Jahrestagung der Berliner Dermatologen in Kooperation mit dem BVDD-Landesverband Berlin, 13.-15. 09. 2019, Berlin
- „Resistenzen bei Gonokokken und Mykoplasmen“, S. Buder, 4. Fachtag für Sexuelle Gesundheit (DSTIG spezial) 27.-28.09. 2019, Berlin
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Vorlesung im Studiengang Epidemiologie der Berlin School of Public Health, 4.11.2019, Berlin
- „Gonorrhoe in Deutschland und weltweit–was gibt es Neues?“ S. Buder, Jahrestagung des Berufsverbandes Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie im Land Brandenburg, 08.-09.11.2019, Liebenberg
- „STI in Deutschland: wie ist die Lage?“ K. Jansen, Jahrestreffen der Ärztlichen Gesellschaft zur Gesundheitsförderung, 16.11.2019, Pforzheim
- „Update Gonorrhoe 2019“, S. Buder, Arbeitsgemeinschaft dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie (ADI-TD), 15.-16.11.2019, Köln (Vortrag und chair)
- STI & HIV 2019 world congress Joint Meeting of the 23rd ISSTD & 20th IUSTI. 14.-17-07-2019, Vancouver, Canada

Did minimum inhibitory concentrations in *N. gonorrhoeae* isolates change in Germany since 2014? Tamminga T, Buder S, Dudareva S, Zuelsdorf G, Banhart S, Pilz T, Guhl E, Graeber I, Kohl PK, Bremer V, Heuer D, Jansen K. STI & HIV 2019 world congress Joint Meeting of the 23rd ISSTD & 20th IUSTI. 14.-17-07-2019, Vancouver, Canada

High diversity of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany – Results of molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* Strains in Germany (2014-17) by NG-MAST“ Banhart S, Pilz T, Tamminga T, Dudareva S, Nikisins S, Buder S, Guhl E, Graeber I, Bremer V, Kohl PK, Jansen K, Heuer D. STI & HIV 2019 world congress Joint Meeting of the 23rd ISSTD & 20th IUSTI. 14.-17-07-2019, Vancouver, Canada

„Distribution of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Germany – 5 years of Gonococcal resistance network (GORENET) – Surveillance“ Buder S, Kohl PK, Guhl E, Graeber I, Tamminga T, Dudareva S, Heuer D, Bremer V, Jansen K. STI & HIV 2019 world congress Joint Meeting of the 23rd ISSTD & 20th IUSTI. 14.-17-07-2019, Vancouver, Canada

IUSTI Europe Congress 2019, 15.-17.09.2019, Tallinn, Estonia

-Did minimum inhibitory concentrations in *N. gonorrhoeae* isolates change in Germany since 2014?, T. Tamminga, S. Buder, S. Dudareva, G. Zuelsdorf, S. Banhart, T. Pilz, E. Guhl, I. Graeber, P.K. Kohl, V. Bremer, D. Heuer, K. Jansen

- High diversity of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany – Results of molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* Strains in Germany (2014-17) by NG-MAST. S. Banhart, T. Pilz, T. Tamminga, S. Dudareva, S. Nikisins, S. Buder, E. Guhl, I. Graeber, V. Bremer, P.K. Kohl, K. Jansen, D. Heuer

- Distribution of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Germany – 5 years of Gonococcal resistance network (GORENET) – Surveillance. S. Buder, P. K. Kohl, E. Guhl, I. Graeber, T. Tamminga, S. Dudareva, D. Heuer, V. Bremer, K. Jansen

Selb, Jansen, Eckardt, Tamminga, Guhl, Graeber, Gassowski, Heuer, Buder (2019) External quality assessment (EQA) of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility testing in primary laboratories in Germany (Vortrag), ESCAIDE, 27.-30. 11.2019, Stockholm

„*Neisseria gonorrhoeae* - Aktuelle Resistenzsituation in Deutschland und global“, Buder, Auftaktreffen zum kostenfreien Testangebot der Gesundheitsämter in NRW auf *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae*, 09.01.2020, Bochum

„Update STI 2020- die klassischen sexuell übertragbaren Erkrankungen“ (Vortrag), Buder, 22. Wiedereinstiegskurs für Ärztinnen und Ärzte nach berufsfreiem Intervall, 16.01.2020, Kaiserin Friedrich-Stiftung, Berlin

Selb R, Jansen K, Eckardt M, Heuer D, Buder S: „Ringversuch zur Qualitätssicherung der *Neisseria gonorrhoeae* Antibiotika- Empfindlichkeitstestung in deutschen Laboren“. Abstract & Vortrag. Deutscher STI-Kongress, 5.-6. Februar 2021.

Banhart S, Jansen K, Buder S, Tamminga T, Calvignac-Spencer S, Pilz T, Martini A, Dudareva S, Nikisins S, Dehmel K, Zuelsdorf G, Guhl E, Graeber I, Kohl PK, Unemo M, Bremer V, Heuer D und GORENET-Studiengruppe: „Identifizierung einer neuen Assoziation zwischen Genogruppe G10557 (G7072) und Cefixim-Resistenz mittels molekularer Typisierung von *Neisseria gonorrhoeae*-Isolaten in Deutschland (2014-2017)“. Abstract & Poster. Deutscher STI-Kongress, 5.-6. Februar 2021.

Jansen K. Die neue Meldepflicht zu Gonokokken mit verminderter Antibiotika-Empfindlichkeit. Vortrag. 51. DDG-Tagung, 14.-17.4.2021.

Buder S. Neues von den Superbugs - Resistenzsituation und Therapieoptionen bei Infektionen mit Gonokokken und Mycoplasmen. 51. DDG-Tagung, 14.-17.4.2021.

#### **8.4 Internetauftritte**

Website des Go-SURV-Projektes:

[www.rki.de/gorenet](http://www.rki.de/gorenet)

Website des Konsiliarlabors für Gonokokken mit aktuellen Ergebnissen:

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Konsiliar/Gonokokken/gonokokken\\_node.html;jsessionid=78AAF2E0B3DCB3AE9369AC2A6A806AFD.internet081](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Konsiliar/Gonokokken/gonokokken_node.html;jsessionid=78AAF2E0B3DCB3AE9369AC2A6A806AFD.internet081)

## 9. Verwertung der Projektergebnisse

Die durchgeführten wissenschaftlichen Tätigkeiten im Go-SURV Projekt konnten einen entscheidenden Beitrag zur Überwachung der antimikrobiellen Resistenz von NG in Deutschland und Europa beitragen. Durch die kontinuierliche Surveillance der NG-AMR in Deutschland konnten Resistenzentwicklungen des Erregers rechtzeitig erkannt werden und somit wichtige nationale Maßnahmen ergriffen werden. So waren die im Projekt erhobenen Daten eine essentielle Grundlage für die Aktualisierung der neuen deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gonorrhö im Jahr 2019 (7). Durch zahlreiche Publikationen der Projektergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und insbesondere auch durch die regelmäßige und aktive Teilnahme an nationalen Kongressen und Gremien (siehe Kapitel 9) konnten im STI-Bereich tätige Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen über die aktuellen Resistenzentwicklungen zeitnah informiert werden. Damit konnten zahlreiche im STI-Bereich tätige Fachmitarbeitende in Deutschland für die Problematiken und Herausforderungen der NG-AMR sensibilisiert werden.

Auf europäischer Ebene stellte das Go-SURV Projekt den Beitrag Deutschlands zur NG-AMR Surveillance im Rahmen des vom ECDC betriebenen EURO-GASP-Netzwerks sicher. Hierfür wurden eine definierte Auswahl der im Rahmen des Go-SURV-Projekts in Deutschland erhobene Daten jährlich an das ECDC übermittelt. Somit konnten Resistenzentwicklungen in Deutschland im ganzen EU-Raum bzw. im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) dargestellt werden und entsprechende Maßnahmen auf EU/EWR-Ebene getroffen werden (1). Beispielsweise wurde auf Basis der gesamteuropäischen Surveillance-Daten der NG-AMR der Response Plan des ECDC grundlegend überarbeitet (11). Auf dieser Grundlage sollen Mitgliedsstaaten bei der Implementierung nationaler Strategien zur Kontrolle der NG-AMR im Speziellen, aber auch zu Behandlungsmöglichkeiten, Diagnostik und bei der generellen STI-Prävention bestmöglich unterstützt werden. Deutschland war durch den Studienleiter Klaus Jansen, der Mitglied im STI Coordination Committee des ECDC ist, intensiv an diesem Prozess beteiligt.

Durch die Kombination von phänotypischen Empfindlichkeitsdaten mit molekularen Daten des Erregers konnte das Go-SURV-Projekt wichtige Beiträge zur Überwachung von Resistenz-Entwicklungen auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene erbringen. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass die beobachtete Zunahme an Azithromycin-resistenten Isolaten in Go-SURV in den Jahren 2016-2018 wahrscheinlich auf die nationale und internationale Ausbreitung eines Sequenztyps mit einer neuen Resistenzdeterminante zurückzuführen war (32).

Dies verdeutlicht, dass die molekulare Typisierung (idealerweise mittels hochauflösender Ganzgenomsequenzierung) der NG-Isolate in Verbindung mit phänotypischen Resistenztestungen und epidemiologischen Daten genauere Einblicke in die Resistenzentwicklung und -ausbreitung in der Allgemeinbevölkerung, aber auch in spezifischen Risikogruppen ermöglicht. Dies gilt auch für die globale Verbreitung Public Health-relevanter Isolate. So konnten im Projekt durch die molekulare Surveillance, gestützt auf Genomdaten des Erregers, internationale Transmissionsnetzwerke identifiziert werden (32). Zudem konnte durch Arbeiten im Rahmen des Go-SURV-Projekts die Entwicklung einer genombasierten Methodik zur Detektion von Resistenzmarkern vorangetrieben werden (17).

Die erfolgten Nachtestungen der eingesendeten Isolate, die Durchführung von Ringversuchen sowie die regelmäßige Schulung von Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der am Go-SURV teilnehmenden Labore der Routine-Diagnostik waren entscheidende Aspekte der im Projekt verfolgten Strategie zur

Überwachung und Verbesserung der diagnostischen Qualität der NG-Empfindlichkeitstestung in Deutschland. Auf Grund der vergleichsweise aufwändigen Empfindlichkeitstestung des Erregers, welche speziell geschultes und erfahrenes Personal voraussetzt, ist ein regelmäßiges Qualitätsmanagement hier besonders wichtig. Da die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen direkte Auswirkungen auf die antibiotische Behandlung der Patientinnen und Patientinnen haben, sind akkurate Testungen essentiell. Die am Go-SURV teilnehmenden Labore konnten durch die getroffenen Qualitätssicherungsmaßnahmen ein hohes Niveau bezüglich der durchgeführten Empfindlichkeitstestungen erreichen. Die Qualität der in Deutschland durchgeführten NG-Empfindlichkeitstestungen sind darüber hinaus auch essentiell für die weitere Überwachung der NG-AMR in Deutschland im Rahmen der im Jahr 2020 neu eingeführten Meldepflicht für Erreger mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon.

Zusammengefasst war das Go-SURV-Projekt die zentrale Struktur zur Surveillance der NG-AMR in Deutschland innerhalb der letzten Jahre, und es führte zur Umsetzung essentieller Public Health-Interventionsmaßnahmen wie der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gonorrhö (7). Aufgrund der hohen Bedeutung dieser Daten wurden die Aktivitäten zur phänotypischen und genotypischen Surveillance der Antibiotika-Resistenz von NG aus dem Projekt ab Januar 2021 im Kontext der Einführung einer Meldepflicht von Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon nach § 7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz als Amtsaufgabe am RKI verstetigt.

## Referenzen

1. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; cited 23/12/2019 [Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>].
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad L, et al. Global and Regional Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2016. WHO Bulletin. 2019;June.
3. Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen. Epidemiologischer Informationsdienst. Wochenstatistik meldepflichtiger Infektionen 52. MW 2019.
4. Selb R, Bremer V, Jansen K, Buder S, Heuer D. Einführung einer Meldepflicht für *N. gonorrhoeae* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon. Epid Bull. 2020;10(6):6-12 DOI: 0.25646/6525.
5. Peterman TA, Newman DR, Maddox L, Schmitt K, Shiver S. Risk for HIV following a diagnosis of syphilis, gonorrhoea or chlamydia: 328,456 women in Florida, 2000-2011. International journal of STD & AIDS. 2015;26(2):113-9.
6. Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea - the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. BMC infectious diseases. 2015;15:364.
7. Deutsche STI-Gesellschaft. Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059 – 004. AWMF; 2019.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe - Results summary 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
9. Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. The New England journal of medicine. 2016;374(25):2504-6.
10. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, Regisford-Reimmer N, Chau K, Barker L, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2018;23(27).
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2019.
12. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics 2017 [Available from: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)].
13. World Health Organisation. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. 2012 [[http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501_eng.pdf?ua=1) Accessed 07 April 2021].
14. Buder S, Dudareva S, Jansen K, Loenenbach A, Nikisins S, Sailer A, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. BMC infectious diseases. 2018;18(1):44.
15. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. J Infect Dis. 2004;189(8):1497-505.
16. Letunic I, Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL) v4: recent updates and new developments. Nucleic Acids Research. 2019;47(W1):W256-W9.
17. Banhart S, Jansen K, Buder S, Tamminga T, Calvignac-Spencer S, Pilz T, et al. Molecular epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates identifies a novel association between genogroup G10557 (G7072) and decreased susceptibility to cefixime, Germany, 2014 to 2017. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2020;25(41).
18. Selb R, Jansen K, Eckardt M, Tamminga T, Dudareva S, Gassowski M, et al. External quality assessment (EQA) of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility testing in primary laboratories in Germany. BMC infectious diseases. 2020;20(1):514.

19. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe AK, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):110.
20. Public Health England. Update on investigation of UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad. *Health Protection Report 2018*; 12(14).
21. Poncin T, Merimeche M, Braille A, Mainardis M, Bebear C, Jacquier H, et al. Two cases of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* related to travel in south-eastern Asia, France, June 2019. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(36).
22. Poncin T, Fouere S, Braille A, Camelena F, Agsous M, Bebear C, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November 2017. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(21).
23. Eyre DW, Town K, Street T, Barker L, Sanderson N, Cole MJ, 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 surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(10).
24. Buder S, Heuer D, Guhl E, Graeber I, Eicke S, Obermeier M, et al. Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland. *Epid Bull*. 2019;32(33):299 – 300 | DOI 10.25646/6211.
25. Chisholm SA, Wilson J, Alexander S, Tripodo F, Al-Shahib A, Schaefer U, et al. An outbreak of high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England. *Sexually transmitted infections*. 2016;92(5):365-7.
26. Bercot B, Belkacem A, Goubard A, Mougari F, Sednaoui P, La Ruche G, et al. High-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolate in France, March 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(44).
27. Salmerón P, Moreno-Mingorance A, Trejo J, Amado R, Viñado B, Cornejo-Sanchez T, et al. Emergence and dissemination of three mild outbreaks of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin in Barcelona, 2016-18. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020.
28. Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(31):590-4.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – Results summary 2018. Stockholm: ECDC; 2020.; 2020.
30. Abraha M, Egli-Gany D, Low N. Epidemiological, behavioural, and clinical factors associated with antimicrobial-resistant gonorrhoea: a review. *F1000Research*. 2018;7:400.
31. Kenyon C, Buyze J, Spiteri G, Cole MJ, Unemo M. Population-Level Antimicrobial Consumption Is Associated With Decreased Antimicrobial Susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 24 European Countries: An Ecological Analysis. *J Infect Dis*. 2020;221(7):1107-16.
32. Banhart S, Selb R, Oehlmann S, Bender J, Buder S, Jansen K, et al. The mosaic mtr locus as major genetic determinant of azithromycin resistance of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2018. *J Infect Dis*. 2021.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* – a study of 2013 isolates 2018 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/molecular-typing-neisseria-gonorrhoeae-study-2013-isolates> Accessed 7. April 2021].
34. van der Veer BM, Wolffs PF, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH, van Alphen LB. Culture-free genotyping of *Neisseria gonorrhoeae* revealed distinct strains at different anatomical sites in a quarter of patients, the Netherlands, 2012 to 2016. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(50).



35. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1273-80.
36. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, et al. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013;18(3).
37. Guerrero-Torres MD, Menéndez MB, Guerras CS, Tello E, Ballesteros J, Clavo P, et al. Epidemiology, molecular characterisation and antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Madrid, Spain, in 2016. *Epidemiology and infection*. 2019;147:e274.
38. de Korne-Elenbaas J, Bruisten SM, de Vries HJC, Van Dam AP. Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone with reduced cephalosporin susceptibility between 2014 and 2019 in Amsterdam, The Netherlands, revealed by genomic population analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021.
39. de Laat MM, Wind CM, Bruisten SM, Dierdorp M, de Vries HJC, Schim van der Loeff MF, et al. Ceftriaxone Reduced Susceptible *Neisseria gonorrhoeae* in the Netherlands, 2009 to 2017: From PenA Mosaicism to A501T/V Nonmosaicism. *Sex Transm Dis*. 2019;46(9):594-601.
40. Osnes MN, Didelot X, Korne-Elenbaas J, Alfsnes K, Brynildsrud OB, Syversen G, et al. Sudden emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clade with reduced susceptibility to extended-spectrum cephalosporins, Norway. *Microbial genomics*. 2020;6(12).
41. Thomas JC, Seby S, Abrams AJ, Cartee J, Lucking S, Vidyaprakash E, et al. Evidence of Recent Genomic Evolution in Gonococcal Strains With Decreased Susceptibility to Cephalosporins or Azithromycin in the United States, 2014-2016. *J Infect Dis*. 2019;220(2):294-305.
42. Schmerer MW, Abrams AJ, Seby S, Thomas J, Cartee J, Lucking S, et al. Genomic Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* Strains from 2016 U.S. Sentinel Surveillance Displaying Reduced Susceptibility to Azithromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(5).
43. Wadsworth CB, Arnold BJ, Sater MRA, Grad YH. Azithromycin Resistance through Interspecific Acquisition of an Epistasis-Dependent Efflux Pump Component and Transcriptional Regulator in *Neisseria gonorrhoeae*. *mBio*. 2018;9(4):e01419-18.
44. Retsema JA, Brennan LA, Girard AE. Effects of environmental factors on the in vitro potency of azithromycin. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1991;10(10):834-42.