

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken

Jahresbericht 2016

Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie
und Hygiene Wien
Währingerstraße 25a
1090 Wien
Tel. 050 555 37111
E-Mail: humanmed.wien@ages.at

Ansprechperson
Dr. Steliana Huhulescu

in Kooperation mit

MB-LAB Mikrobiologisches Labor
Univ.-Doz. Dr. Johannes Möst
Franz-Fischer-Straße 7b
6020 Innsbruck
Tel. 0512 563380
E-Mail: eigentleran@mb-lab.com

Ansprechperson
Dr. Angelika Eigentler

Zusammenfassung

Im Jahr 2016 wurden an der Nationalen Referenzzentrale 190 Gonokokken-Isolate von 186 Patienten analysiert. Davon stammten 153 (80,5%) Isolate von symptomatischen PatientInnen bzw. Kontaktpersonen von PatientInnen mit Gonorrhoe und 37 (19,5%) Isolate wurden im Rahmen eines aktiven Screenings auf sexuell übertragbare Erkrankungen gewonnen. Die meisten Isolate (90,5%) hatten ihren Ursprung im Urogenitaltrakt. Extragenitale Infektionslokalisationen waren Rachen (3,2%), Rektum (4,2%), Konjunktiva (0,5%) und ein intersphinkterischer Abszess (0,5%). Der Anteil an Penicillinase-bildenden Isolaten betrug 19,5%. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Gegenüber Cefixim zeigten 4%, gegenüber Ciprofloxacin 65% der Isolate eine Resistenz. Gegenüber Azithromycin wiesen 5% eine Resistenz und weitere 26% eine verminderte Empfindlichkeit auf.

Summary

In the year 2016, a total of 190 gonococcal isolates from 186 patients were analyzed in the National Reference Centre. Of these, 153 (80.5%) originated from symptomatic patients or contact persons of patients with gonorrhoea and 37 (19.5%) isolates were obtained as part of an active STI screening. 90.5% of all samples were

from the urogenital tract. Extragenital infection sites were throat (3.2%), rectum (4.2%), conjunctiva (0.5%), and an anal abscess (0.5%). Penicillinase-production was documented for 19.5% of isolates. All isolates were susceptible to ceftriaxone, 4% were resistant to cefixime; 65% were resistant to ciprofloxacin and 5% showed resistance to azithromycin.

Einleitung:

Die Gonorrhoe (Tripper) ist eine weitverbreitete, sexuell übertragbare bakterielle Infektionskrankheit (sexually transmitted infection, STI). Die Erkrankung wird von einem Bakterium verursacht: *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokkus), entdeckt 1879 von dem Breslauer Dermatologen Albert Neisser. Diese Bakterien sind gramnegative, unbewegliche, nieren- oder kaffeebohnenförmige, paarweise gelagerte Kokken (Diplokokken). Sie sind relativ anspruchsvoll und bevorzugen Temperaturen von 36-38°C, erhöhte Luftfeuchtigkeit und CO₂-Konzentrationen von 5-10% für ihr Wachstum.

Klinik:

Die Gonorrhoe kommt ausschließlich beim Menschen vor und die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt, in erster Linie bei Geschlechtsverkehr (genital, oral und rektal) oder durch Kontakt mit infektiösem Sekret bei der Geburt. Die Bakterien befallen hauptsächlich Zylinderepithelien und verursachen nach einer Inkubationszeit von 1-14 Tagen eitrige Entzündungen von Urethra, Zervix, Rektum oder Konjunktiva [1]. Bei 5-25% der Patienten mit urogenitaler Gonorrhoe ist auch der Rachen mitbeteiligt. In etwa 5% der Gonorrhoe-Fälle wird der Rachen als alleiniger Infektionsort dokumentiert. Die pharyngeale Gonorrhoe verläuft meist asymptomatisch, so dass eine solche Lokalisation ein wichtiges Erregerreservoir darstellen kann [1,2]. Eine Gonokokken-Infektion in der Schwangerschaft kann zu Komplikationen wie Frühgeburt oder septischem Abort führen. Ohne Behandlung besteht für das Neugeborene die Gefahr einer Ophthalmoblennorrhoe, einer purulenten Konjunktivitis, die zur Erblindung führen kann [3]. Zur Prävention wird Erythromycin-oder Tetracyclin-Augensalbe empfohlen. Nicht alle Gonokokken-Infektionen verlaufen symptomatisch. Bei 50% aller infizierten Frauen und 10% aller infizierten Männer nimmt die Gonorrhoe einen asymptomatischen Verlauf [1]. Ohne entsprechende Therapie kann es in 1-3% der Fälle zwei bis drei Wochen nach der Primärinfektion zu disseminierten Gonokokken-Infektionen und zu ernsthaften Komplikationen kommen. Die aufsteigende Gonorrhoe des Mannes kann zu eitrigem Entzündungen der Geschlechtsorgane führen wie Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis oder Epididymitis. Bei der Frau besteht das Risiko für eine Disseminierung hauptsächlich nach der Menstruation oder nach einer Geburt. Eine Disseminierung äußert sich durch Fieber, Vaskulitis, nekrotisierendes Exanthem, Arthritis der großen Gelenke, Perihepatitis, Meningitis oder Osteomyelitis [4].

Labordiagnostik:

Die Labordiagnostik der Gonorrhoe basiert auf dem Erregernachweis mittels Mikroskopie (höchste Sensitivität bei Männern mit urethralem Fluor), Nukleinsäurenachweis (PCR) und Kultur aus Abstrichmaterialien oder anderen klinischen Proben, wie etwa Erststrahlurin, Biopsien und Punktaten. Abstriche können urethral, endozervikal, pharyngeal, rektal oder konjunktival entnommen werden. Die Kultur erreicht aus Zervix- und Urethralabstrichen die höchste Sensitivität und ist weniger geeignet für Urin [1]. Für den kulturellen Nachweis von Gonokokken ist der Transport in geeignetem Transportmedium (z.B. Amies- oder Stuart-Medium) notwendig. Der Transport ins Labor soll ungekühlt erfolgen und die Transportdauer 48 Stunden (maximal 72 Stunden) nicht übersteigen. Prinzipiell wird bei Verdacht auf Gonorrhoe eine duale Diagnostik (Kultur und PCR) empfohlen. Die molekularbiologische Untersuchung (PCR) weist eine etwas höhere Sensitivität auf und mit dieser Methode werden in der Regel auch Koinfektionen mit *Chlamydia trachomatis* erfasst. Nur der kulturelle Nachweis erlaubt allerdings eine Empfindlichkeitstestung der Keime, was wesentlich für eine individuelle Therapiestrategie ist und einen wichtigen Beitrag zur laufenden Überwachung der Resistenzentwicklung leistet.

Meldepflicht:

In Österreich besteht für Gonorrhoe, wie für drei weitere sexuell übertragbare Erkrankungen, eine beschränkte Meldepflicht. Eine Anzeige wird laut Geschlechtskrankheitengesetz erstattet „*wenn eine Weiterverbreitung der Krankheit zu befürchten ist oder sich die/der Kranke der ärztlichen Behandlung bzw. Beobachtung entzieht*“ [5].

Die Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit über gesundheitliche Vorkehrungen für Personen, die sexuelle Dienstleistungen erbringen, ausgegeben am 14.07.2015, beauftragte die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) mit 1.1.2016 mit der Durchführung der erforderlichen Laboruntersuchungen [6].

Therapie:

Bei urogenitaler und rektaler Gonorrhoe des Erwachsenen ist eine duale Therapie mit Ceftriaxon parenteral (1g i.m. oder i.v.) plus Azithromycin (1,5g p.o.) jeweils als Einmaldosis die Therapie der Wahl. Eine kalkulierte Therapie mit oralen Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum (Cefixim 800mg p.o.) plus Azithromycin (1,5g p.o.) sollte nur erfolgen, wenn eine Kontraindikation für eine intramuskuläre Injektion vorliegt und eine intravenöse Gabe von Ceftriaxon nicht möglich ist. Eine kalkulierte Monotherapie mit Azithromycin (2g p.o. als Einmaltherapie) ist nur bei Vorliegen einer Penicillinallergie indiziert. Bei geprüfter und nachgewiesener Empfindlichkeit sind als Alternativtherapie Cefixim (400 mg p.o.), Fluorochinolone (Ciprofloxacin 500mg p.o. oder Ofloxacin 400mg p.o.) oder Azithromycin (1,5g p.o.) als Einmaldosis möglich [7, 8].

Die Therapie einer pharyngealen Infektion ist prinzipiell gleich wie die Therapie der urogenitalen und rektalen Infektion, mit der Einschränkung, dass aufgrund der verminderten Bioverfügbarkeit Cefixim nicht zur Therapie der pharyngealen Gonorrhoe geeignet ist (8).

Die Partnerbehandlung sollte immer, auch ohne vorherige Labordiagnostik, durchgeführt werden. Eine Therapiekontrolle wird in allen Fällen empfohlen und sollte mittels Kultur frühestens 72 Stunden und mittels PCR frühestens 3 Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgen.

Untersuchungsergebnisse der Nationalen Referenzzentrale 2016

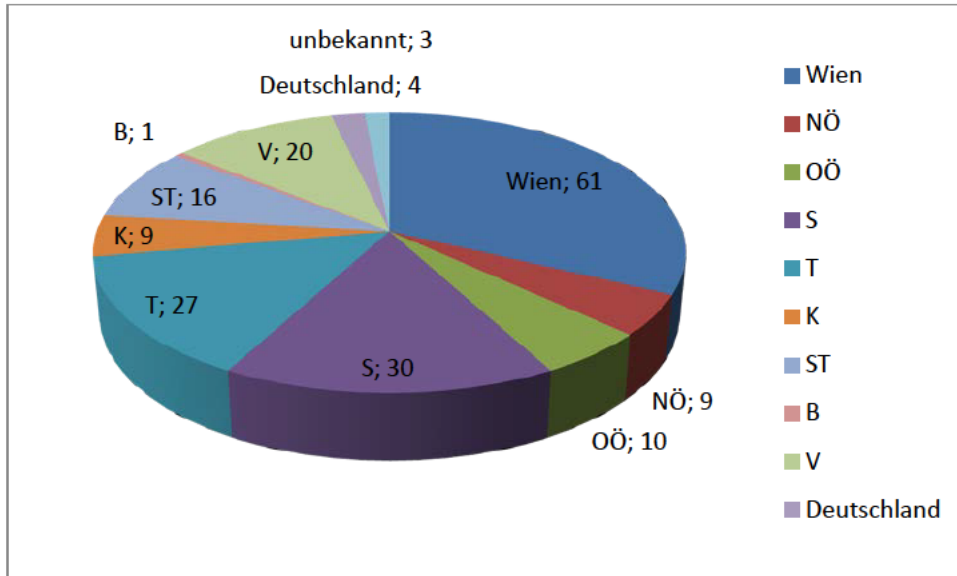
Im Jahr 2016 hat das Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der AGES Wien (IMED Wien) in Kooperation mit dem Mikrobiologischen Labor Möst in Innsbruck die Aufgaben einer Nationalen Referenzzentrale für *Neisseria gonorrhoeae* übernommen. Die kontinuierliche Überwachung der antimikrobiellen Empfindlichkeit der Erreger ist eine der zentralen Aufgaben dieser Referenzzentrale.

Im Jahr 2016 wurden an der Nationalen Referenzzentrale 190 Gonokokken-Isolate von 186 Patienten analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35,5 Jahre (17 - 84 Jahre, Median 31 Jahre). Davon wurden 39 Isolate (36 PatientInnen) in der AGES-Wien aus klinischen Untersuchungsproben, die im Rahmen eines aktiven STI-Screenings bei SexdienstleisterInnen gewonnen wurden, untersucht. 151 Isolate (150 PatientInnen) waren an das Labor Möst, im Rahmen, eines flächendeckenden österreichweiten Sentinel - Systems von mikrobiologischen Laboratorien aus acht Bundesländern eingesandt worden. Bei den Mehrfacheinsendungen handelte es sich um eine fragliche Reinfektion (weiblich, 32 Jahre alt), eine Therapiekontrolle (weiblich, 56 Jahre alt) und um gleichzeitigen Nachweis aus zwei Entnahmeregionen (rektal/genital (weiblich 37 Jahre alt), bzw. vaginal/urethral (weiblich, 24 Jahre alt). Die meisten Einsendungen an die AGES kamen vom Zentrum für sexuelle Gesundheit - Dermatologische Abteilung KA Rudolfstiftung, Wien (n=36). Die meisten Einsendungen an das Labor Möst stammten aus folgenden Bundesländern: Salzburg (n=29), Tirol (n=27), Wien (n=25), Vorarlberg (n=20) und Steiermark (n=16). Abbildung 1 zeigt die regionale Verteilung der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben. Eine Berechnung der Jahresinzidenzen war weder für Österreich noch für die einzelnen Bundesländer zielführend.

Von 190 Einsendungen stammten 138 von männlichen Patienten, 51 von weiblichen Patienten (vier davon waren Doppeleinsendungen). In einem Fall wurde das Patientengeschlecht nicht mitgeteilt. 153 (80,5%) Isolate stammten von symptomatischen Patienten bzw. Kontaktpersonen von Patienten mit Gonorrhoe, 37 (19,5%) Isolate wurden im Rahmen des aktiven STI-Screenings gewonnen. Insgesamt betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern 1:3. Die meisten Isolate (90,5%) wurden aus Proben des Urogenitaltrakts gewonnen: Urethra (n=124), Vagina (n=34), Cervix (n=7), Harn (n=7). Extragenitale Infektionslokalisationen

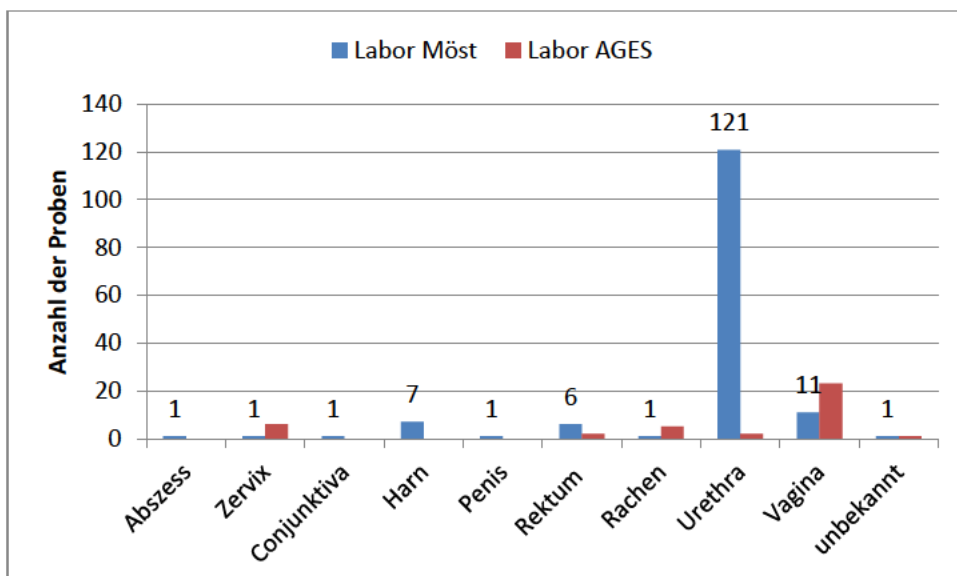
waren Rachen (3,2%), Rektum (4,2%), Konjunktiva (0,5%) und ein intersphinkterischer Abszess (0,5%) [Abbildung2].

Abb. 1: An der Nationalen Referenzzentrale kulturell verifizierte Gonokokken-Infektionen 2016; regionale Verteilung der eingesandten Proben nach Wohnort* der PatientInnen (n=190)



*weil für die meisten SexdienstleisterInnen kein Wohnort bekannt war, wurden sie nach der Einsender-Adresse zugeordnet.

Abb. 2: Herkunft der 190 Proben nach Untersuchungsmaterial (inklusive vier Doppeleinsendungen)



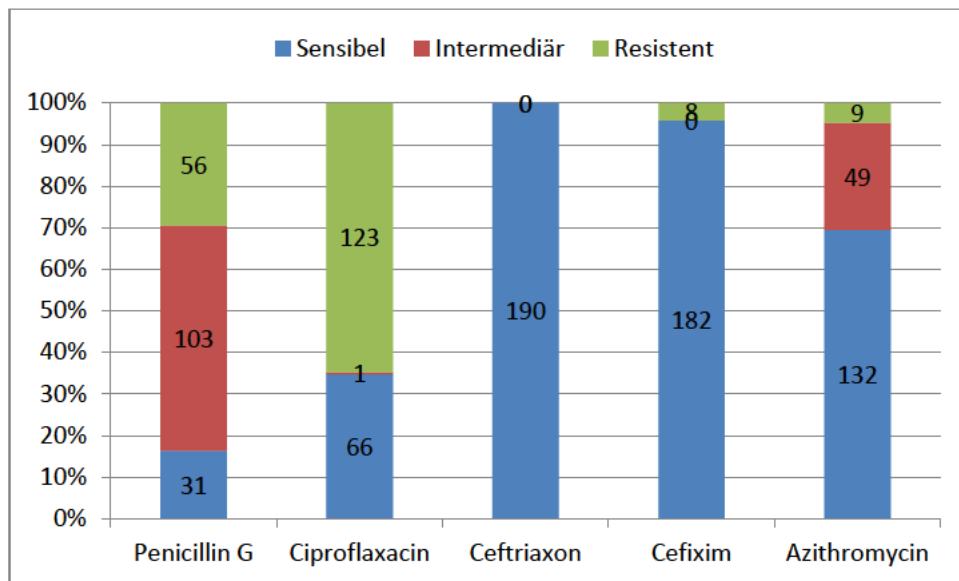
Eine Aufschlüsselung der Proben nach den Fachrichtungen der behandelnden ÄrztInnen ist in Tabelle 1 dargestellt. 33% der Proben, die an die mikrobiologischen Labors geschickt wurden, stammten von FachärztInnen für Urologie, 21% von FachärztInnen für Dermatologie und 5% von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin. Mittels Epsilon-Test wurde für alle 190 Isolate die Empfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika bestimmt: Penicillin, Ceftriaxon, Cefixim, Ciprofloxacin und Azithromycin. Zusätzlich wurde die Penicillinase-Produktion mittels Nitrocefin-Test geprüft. Die Interpretation der in vitro - Empfindlichkeit wurde entsprechend den Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Version 6.0) durchgeführt. Der Anteil an Penicillinase-bildenden Isolaten betrug 19,5%.

Tabelle 1: Eingesandte Proben aufgeschlüsselt nach Fachrichtungen der behandelnden Ärzte

Einsendungen 2016	
Urologie	63
Dermatologie	40
ZSGE*	36
Allgemeinmedizin	10
Gynäkologie	7
Allgemeine Ambulanz	3
Chirurgie	2
Ophthalmologie	1
Innere Medizin	1
Onkologie	1
unbekannt	26
Gesamt	190

*Zentrum für sexuelle Gesundheit, KA Rudolfstiftung

Abb. 3: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung gegenüber fünf Antibiotika.



Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Gegenüber Cefixim wiesen 4% der Isolate eine Resistenz auf (MHK-Werte: 0,19-0,25 µg/ml; EUCAST-Breakpoint: 0,125µg/ml). Gegenüber Ciprofloxacin zeigten 65% der Isolate eine Resistenz. 26% davon (n=50) waren hochgradig resistent (MHK-Werte: ≥ 32µg/ml). Gegenüber Azithromycin wiesen 5% der Isolate eine Resistenz und zusätzlich 26% der Isolate eine verminderte in vitro Empfindlichkeit auf. Gegenüber Penicillin waren 30% der Isolate resistent, weitere 54% zeigten eine intermediäre Empfindlichkeit und nur 16% waren voll sensibel. Bei insgesamt 19,5% lag der Penicillin-Resistenz die Bildung einer Betalaktamase zugrunde (sog. PPNG = Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*).

Diskussion

Seit mehreren Jahren wird über eine weltweite, kontinuierliche Zunahme der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STI) berichtet. Dieser Anstieg betrifft ebenfalls die Gonorrhoe. Nach Schätzungen der WHO ist die Gonorrhoe die dritthäufigste STI weltweit nach Infektionen mit *Trichomonas vaginalis* und nach *Chlamydia trachomatis* Infektionen. Im Jahr 2008 wurden von der WHO global 106 Millionen Fälle registriert, was einem signifikanten Anstieg (um 21%) gegenüber 2005 entspricht [9]. In der Europäischen Union wurden im Jahr 2014 von 27 Mitgliedstaaten 66 413 Fälle gemeldet, um 64% mehr als im Jahr 2010 [10]. Die mittlere Inzidenzrate in Europa betrug im Jahr 2014 20 Fälle pro 100 000 EinwohnerInnen (Spannweite: 0,5-59,7) [10]. Die höchsten Inzidenzraten wurden in England, Irland, Dänemark und Lettland dokumentiert. Fast die Hälfte aller PatientInnen war zwischen 15 und 24 Jahre jung. In den Industrienationen waren die meisten Patienten männlich. Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) stellen eine besondere Risikogruppe dar (26% aller Fälle) [11]. Die Daten, die der

österreichischen Referenzzentrale zur Verfügung stehen, erlauben derzeit keine Rückschlüsse über die sexuelle Orientierung der PatientInnen. Auch Informationen über eventuelle STI in der Anamnese oder über Ko-Infektionen mit Syphilis, Chlamydien oder HIV waren spärlich.

Eine noch größere Herausforderung als der kontinuierliche Anstieg der Erkrankungsfälle ist die Resistenzproblematik. Aus den Daten der WHO, der Centers for Disease Control und Prevention (CDC) und der European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) geht hervor, dass neben einer globalen Ausbreitung der Chinolon-Resistenz auch regionale Anstiege der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber Azithromycin und auch gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, wie Cefixim registriert wurden [12]. Das Auftreten von Resistenzen gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum war ab 2010 auch in Europa, wie zuvor schon in Japan, mit Fällen von Therapieversagen mit Cefixim verknüpft (13,14,15,16). 2011 wurde erstmalig in Japan, später auch in einigen EU-Ländern über Fälle von reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon [17], in Australien im Jahr 2013 sogar über Therapieversagen nach Behandlung mit Ceftriaxon berichtet [18].

Die Gonorrhoe ist in 23 Mitgliedstaaten der Europäischen Union meldepflichtig [10]. In Österreich besteht eine beschränkte Meldepflicht nach dem Geschlechtskrankheiten-Gesetz [5]. Angesichts der weiten Verbreitung dieser Erkrankung und der besorgniserregenden Resistenzentwicklung weltweit ist eine permanente und lückenlose Überwachung wichtig. Die relativ rasche Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* limitiert die therapeutischen Optionen bei Gonorrhoe. Mit besonderer Besorgnis wurde in den letzten Jahren das Auftreten von Resistenzen gegenüber oralen Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum und dadurch bedingtes Therapieversagen beobachtet, was mittlerweile zur Empfehlung einer Kombinationstherapie mit parenteralem Cephalosporin (Ceftriaxon) plus Azithromycin geführt hat.

Im Rahmen eines Projektes zur Qualitätssicherung in Zusammenarbeit mit dem STD-Ambulatorium Wien wurden am Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der AGES Wien im Jahr 2014 die antimikrobielle Empfindlichkeit von 61 am STD-Ambulatorium gewonnenen *Neisseria gonorrhoeae* Isolaten mittels Epsilon-Test geprüft. Alle 61 Isolate waren gegenüber Cefixim und Ceftriaxon sensibel. Resistent waren 66% der Isolate (40/61) gegenüber Ciprofloxacin, 38% (23/61) gegenüber Benzylpenicillin, 3% (2/61) gegenüber Azithromycin und 51% (31/61) gegenüber Tetracyclin [16].

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Resistenz gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum in Österreich noch keine unmittelbare Gefahr des Auftretens von nicht mehr behandelbarer Gonorrhoe darstellt. Auf die weitere Entwicklung der verminderten Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegenüber

Azithromycin sollte besondere Aufmerksamkeit gelegt werden. Die Voraussetzung dafür ist eine kontinuierliche Überwachung der nationalen Resistenzdaten von *Neisseria gonorrhoeae*, weshalb auf den kulturellen Nachweis des Erregers (als Ergänzung zu molekularbiologischen Methoden) nicht verzichtet werden darf.

Danksagung

Wir bedanken uns bei folgenden Einsendern:

Division Medizinische Mikrobiologie, Universitäts-Institut für medizinisch-chemische Labordiagnostik, Salzburg;

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz;

Institut für Hygiene und Mikrobiologie Universitätsklinikum St. Pölten;

Analyse Biolab GmbH Krankenhaus der Elisabethinen, Linz;

Institut für Pathologie und Mikrobiologie Kepler Universitätsklinikum, Linz;

Institut für Pathologie, bakteriologisches Labor LKH Feldkirch;

Institut für Labordiagnostik und Mikrobiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee;

Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie Medizinische Universität Innsbruck;

Labor Dr. Breuer, Wien;

Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter, Salzburg;

Labors.at Mühl-Speiser-Spitzauer und Partner, Wien;

Zentrum für sexuelle Gesundheit, Dermatologische Abteilung KA Rudolfstiftung, Wien;

Literatur

1. Kidd S, Workowski KA. 2015. Management of gonorrhoea in adolescents and adults in the United States. *Clin Infect Dis* 61:S785–S801. 10.1093/cid/civ731.

2. Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal Gonorrhoea: An important reservoir of Infection? *Clin Infect Dis* (2009) 49 (12): 1798-1800.

3. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. CDC. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; October 2016. <https://www.cdc.gov/std/stats15/default.htm>

4. Levens E. Disseminated gonococcal infection. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2003;10:217-9.

5. Bundesministerium für Gesundheit: Anzeigepflichtige Krankheiten in Österreich gemäß Geschlechtskrankheitengesetz, StGBI. Nr. 152/1945 idgF). Stand August 2016.

http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Anzeige_uebertragbarer_Krankheiten/

6. Bundesministerium für Gesundheit, 2015, Bundesgesetzblatt II Nr 198/2015 https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2015_II_198/BGBLA_2015_II_198.html

7. Health protection agency: GRASP 2011 report: Trends in antimicrobial resistant gonorrhoea. 2012.

<http://www.hpa.org.uk/Publications/InfectiousDiseases/HIVAndSTIs/GRASPReports/1209GRASP2011/>

8. AWMF-Leitlinie: Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten;

[http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004I_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-verlaengert_01.pdf)

[004I_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-verlaengert_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004I_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-verlaengert_01.pdf)

9. World Health Organization (WHO). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections—2008. Geneva: WHO; 2012.

<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>

10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Gonorrhoea. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/gonorrhoea/Pages/Annual-Epidemiological-Report-2016.aspx>

11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2010. Stockholm; 2012.

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-Transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>

12. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2010; 86(6):427-32.

13. Unemo M, Golparian, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment Norway 2010. *Euro Surveillance* 2010; 15:19721

14. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England 2010. *Euro Surveillance* 2011; 16:19833

15. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveillance* 2011; 16:19998

16. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1273-1280

17. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16:19792. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19792>

18. Y Chen M, Stevens K, Tideman R, Zaia A, Tomita T, Fairley CK, Lahra M, Whiley D, Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1445-7

19. Bundesministerium für Gesundheit – Antibiotikaresistenz AURES Bericht. Verfügbar von: <http://www.bmgf.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/>