publiziert bei: AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

S3-Leitlinie Urethritis

"Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen"

(AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099)

Langfassung

Version 1.0

Stand: 01.10.2024
Gültig bis: 30.09.2029

Besondere Hinweise / Disclaimer

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbiditäten. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Medikamenten entstammen den in den eingeschlossenen Studien untersuchten Dosierungen und reflektieren darüber hinaus die Meinung der Leitlinienkommission. Es handelt sich zum Teil um Indikationen und/oder Dosierungen, die gemäß den Angaben in den Fachinformationen nicht zugelassen sind (off-label-use). Empfehlungen dieser Leitlinie, die nach dem Wissen der Autor*innen eine off-label-Indikation oder –Dosierung beinhalten, sind mittels Fußnoten explizit als solche gekennzeichnet.

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte, zu denen Daten in den eingeschlossenen klinischen Studien vorlagen. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.

Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen

In dieser Leitlinie wurde Wert auf eine gendersensible Sprache gelegt. Für Aussagen, die sich auf Personen unabhängig von ihrem Geschlecht beziehen, wurden nach Möglichkeit genderneutrale Formulierungen gewählt oder alternativ das Gendersternchen verwendet.

* Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen beziehen sich auf **Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität**. Dies umfasst in der Mehrheit cis Männer, schließt jedoch auch trans Frauen und trans Männer mit genital männlichem Phänotyp ein. Daher werden die Begriffe „männliche* Jugendliche und Erwachsene“ und „Männer*“ unter Verwendung des Gendersternchens gebraucht. Zur Beschreibung von Studienpopulationen wurde i.d.R. auf das Gendersternchen verzichtet, wenn aus der jeweiligen Publikation nicht hervorging, dass andere als cis-geschlechtliche Personen eingeschlossen wurden.

Hinweis zur Finanzierung

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21021 gefördert.

Impressum

Federführende Fachgesellschaften

- Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit, www.dstig.de
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), www.derma.de

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF)
- Berufsverband der deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
- Berufsverband des öffentlichen Gesundheitsdienstes e.V. (BVÖGD)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)
- Deutsche Aidshilfe e.V.
- Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG)
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
- Kompetenznetz HIV/AIDS
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)
- PrEP.Jetzt
- Robert Koch-Institut (RKI)

Redaktion und Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM, Leitung Prof. Dr. med. Alexander Nast)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450 518 313
Mail: debm01@charite.de
Internet: https://debm.charite.de/

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG): S3-Leitlinie "Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen" (AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099). Version 1.0, 10/2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-099, zuletzt abgerufen: XX.XX.XXXX

Verfügbare Leitliniendokumente (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-099)

- **Langfassung** (aktuelles Dokument), konsentierte Empfehlungen und komprimierte Darstellung der Evidenzgrundlage sowie weiterer Erwägungen (Rationale) für die Empfehlungen
- **Kurzfassung**, Übersicht über die konsentierten Empfehlungen
- **Flowchart**, Implementierungstool zur Anwendung in der Praxis
- **Evidenzbericht**, ausführliche Darstellung der Evidenzgrundlage einschließlich Summary of Findings-Tabellen
- **Leitlinienreport**, ausführliche Darstellung der Methodik zur Entwicklung der Leitlinie

Autor*innen

Steuerungsgruppe

- PD Dr. med. Viviane Bremer (RKI, DSTIG)
- Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer (WIR, DSTIG, DDG)
- Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG)
- Dr. med. Heinrich Rasokat (UK Köln, DSTIG)
- PD Dr. med. Laila Schneidewind (UroEvidence, DGU)
- PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG)

Methodengruppe / Evidenzbericht

- Susan Abunijela, M. Sc. (RKI)
- Lisa Branke, M.Sc. (RKI)
- Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG)
- Prof. Dr. med. Alexander Nast (dEBM, Moderation Konsensuskonferenz)
- Dr. med. Antonia Pennitz (dEBM, DDG)
- Isabell Vader, MPH (dEBM)
- PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG)
- Christoph Zeyen (dEBM, DDG)

Leitlinienkommission / Mandatsträger*innen (nominierende Fachgesellschaften)

- Dr. med. Katrin Baumhauer (BVÖGD)
- PD Dr. med. Markus Bickel (DGI)
- Anika Biel (ÄGGF)
- PD Dr. med. Christoph Boesecke (DAIG)
- Dr. med. Susanne Buder (DDG)
- Michael Burat (PrEP.jetzt)
- Prof. Dr. med. Stefan Esser (DAIG, dagnä)
- Dr. Dagmar Heuer (RKI)
- Dr. med. Ivan Hoffmann (DGA)
- Dr. phil. Klaus Jansen (RKI)
- Carlo Kantwerk (DAH)
- Sven Lüke (PrEP.jetzt)
- Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn (DGA)
- Andrea Mais (ÄGGF)
- Prof. Dr. med. Gerhard Anton Müller (DGIM)
- Dr. med. Anja Potthoff (Komp HIV/AIDS)
- Dr. med. Heinrich Rasokat (DSTIG)
- Dr. med. Michael Sabranski (dagnä)
- Dr. med. Sven Schellberg (DSTIG)
- Dr. med. Axel J. Schmidt, MPH (DAH)
- PD Dr. med. Sebastian Schmidt (DGPI)
- PD Dr. med. Laila Schneidewind (DGU)
- Prof. Dr. med. Sören Schubert (DGHM)
- Dr. med. Caroline Schulte (BVÖGD)
- Prof. Dr. med. Christoph Spinner (DGI)
- PD Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller (BVDD)
- Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter (PEG)
- Dr. med. Friederike Weigel (DGKJ)
- PD Dr. med. Udo Vester (DGKJ)
- PD Dr. med. Ricardo N. Werner (DDG)

Inhalt

Besondere Hinweise / Disclaimer ii
Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen ii
Hinweis zur Finanzierung iii
Impressum iii
Autor*innen iv
Tabellenverzeichnis vii
Abkürzungsverzeichnis viii
1 Flowchart der Leitlinienempfehlungen 9
2 Zusammenfassung 10
3 Geltungsbereich, Inhalte und Methoden der Leitlinie 11
3.1 Patienten*zielgruppe und Leitlinienfragen 11
3.2 Adressat*innen und Geltungsbereich der Leitlinie 11
3.3 Empfehlungsgrade und Vertrauen in die Evidenz 11
3.4 Finanzierung der Leitlinienentwicklung, redaktionelle Unabhängigkeit 13
3.5 Management von Interessenkonflikten 13
3.6 Leitlinienkommission und Beteiligte 13
3.7 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren 13
4 Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis 14
4.1 Definition und Klinik der Urethritis 14
4.2 Epidemiologie der Urethritis 14
4.3 Ätiologie und Erregerepidemiologie der Urethritis 15
4.3.1 Infektiöse Auslöser einer Urethritis 15
4.3.2 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis 17
4.3.3 Andere Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis 18
4.3.4 Nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis 20
4.3.5 Fehlender Erregernachweis („idiopathische“ Urethritis) 20
4.3.6 Chronische Urethritis 21
4.4 Initiale Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen 22
4.5 Klinische Einteilung der Urethritis 24
4.5.1 Klinisch vermutete Ätiologie 24
4.5.2 Akuität der Urethritis 25
5 Diagnostik der Urethritis 26
5.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis 26
5.2 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis 30
5.3 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis 31

5.4 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis 33
5.5 Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis 34
5.6 Weiterführende Diagnostik bei chronischer oder rezidivierender Urethritis 35
5.7 Point of Care-Diagnostik 36
6 Therapie der Urethritis 37
6.1 Allgemeine Hinweise zu den therapeutischen Empfehlungen 37
6.1.1 Dosierungsempfehlungen und Off-label-Anwendungen 37
6.1.2 Dosisanpassung bei Personen unter 18 Jahren, entsprechend des Körpergewichts und bei Komorbidität 37
6.2 Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie 38
6.3 Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhoische Urethritis 41
6.4 Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhoische Urethritis 43
6.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae* 45
6.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis* 49
6.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium* 51
6.8 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer Mykoplasmen oder Ureaplasmen 55
6.9 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis* 57
6.10 Therapie der *idiopathischen Urethritis* 58
7 Beratung und Nachsorge 59
7.1 Dauer der sexuellen Karenz 59
7.2 Partner*innen-Information, -Diagnostik und –Therapie 59
7.3 Ausschluss von HIV und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen 60
7.4 Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen 62
7.5 Test of Cure (ToC) / Kontrolluntersuchung 63
8 Referenzen 65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE[2] und AWMF-Regelwerk[4] 12
Tabelle 2: GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer und ihre Interpretation, modifiziert nach Balshem et al.[5] und Meerpohl et al.[13] 12
Tabelle 3: Urethrale Erregerepidemiologie (1) bei symptomatischer Urethritis und (2) nach Klassifikation einer symptomatischen Urethritis als nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) 16
Tabelle 4: Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von N. gonorrhoeae, C. trachomatis oder M. genitalium 18
Tabelle 5: Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen bei urethralem Nachweis von N. gonorrhoeae, C. trachomatis oder M. genitalium 19
Tabelle 6: Nicht-infektiöse Auslöser von Symptomen und klinischen Anzeichen einer Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen 20
Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit der klinischen Beurteilung des urethralen Ausflusses zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis 27
Tabelle 8: Diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Untersuchung eines urethralen Ausstrichs zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis 28
Tabelle 9: Diagnostische Genauigkeit der NAT-Diagnostik aus Erststrahlurin für N. gonorrhoeae, C. trachomatis und M. genitalium (Referenz: NAT-Diagnostik aus einem urethralen Abstrich oder kombinierter Referenztest). 32
Tabelle 10: Risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen. 61

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	-	95% Konfidenzintervall
C. albicans	-	*Candida albicans*
CMV	-	Cytomegalievirus
C. trachomatis	-	*Chlamydia trachomatis*
EBV	-	Epstein-Barr-Virus
E. coli	-	*Escherichia coli*
FN	-	Falsch Negative (*false negatives*) bei diagnostischen Tests
FP	-	Falsch Positive (*false positives*) bei diagnostischen Tests
GU	-	Gonorrhoische Urethritis
G. vaginalis	-	*Gardnerella vaginalis*
HIV	-	Humanes Immundefizienzvirus
HPF	-	*High-power field* (Gesichtsfeld im Mikroskop bei 1000-facher Vergrößerung)
HPV	-	Humane Papillomviren
HSV	-	Herpes simplex-Virus
IQR	-	Interquartilsrange
i.v.	-	intravenös
MBF	-	Methylenblaufärbung
M. genitalium	-	*Mykoplasma genitalium*
M. hominis	-	*Mykoplasma hominis*
MRAM	-	Makrolidresistenz-assoziierte Mutationen
MSM	-	Männer, die Sex mit Männern haben
MW	-	Mittelwert
N / n	-	Anzahl der Studienteilnehmer*innen (N: auf Studienebene, n: auf Subgruppenebene)
NAT	-	Nukleinsäureamplifikationstestung
N. gonorrhoeae	-	*Neisseria gonorrhoeae*
NGU	-	Nicht-gonorrhoische Urethritis
N. meningitidis	-	*Neisseria meningitidis*
NRSI	-	Nicht-randomisierte Interventionsstudie (*non-randomised study of intervention*)
ÖGD	-	Öffentlicher Gesundheitsdienst
QRAM	-	Fluorchinolonresistenz-assoziierte Mutationen (*quinolone resistance-associated mutations*)
PCR	-	Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*)
PLWH	-	Personen mit HIV (*people living with HIV*)
PMKG	-	Polymorphkernige Granulozyten (neutrophile Granulozyten)
p.o.	-	*per os*
PoC-Test	-	Point of Care-Test
PrEP	-	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	-	Randomisierte kontrollierte Studie (*randomised controlled trial*)
RR	-	Relatives Risiko
SD	-	Standardabweichung
ssp.	-	Spezies, Art
STI	-	Sexuell übertragbare Infektion
T. vaginalis	-	*Trichomonas vaginalis*
TN	-	Richtig Negative (*true negatives*) bei diagnostischen Tests
ToC	-	*Test of cure*
TP	-	Richtig Positive (*true positives*) bei diagnostischen Tests
UE	-	Unerwünschtes Ereignis
U. parvum	-	*Ureaplasma parvum*
U. urealyticum	-	*Ureaplasma urealyticum*
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*)
XDR	-	*extensively drug resistant*

Management der akuten unkomplizierten Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

* Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität

Subjektive Symptome, z.B.: Dysurie; Algurie; Brennen, Juckreiz oder Schmerzen der distalen Urethra / des Meatus urethrae externus
Klinische Anzeichen, z.B.: Urethraler Ausfluss; Erythem im Bereich des Meatus urethrae externus; inguinale Lymphadenopathie

Differenzialdiagnosen der akuten Urethritis prüfen

Zystitis / oberen Harnwegsinfekt ausschließen, insbes. bei vorrangiger Angabe von Dysurie, wenn eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen (↑↑):

- Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Inkontinenz
- Makrohämaturie, Trübung des Urins, suprapubische Schmerzen
- Fieber, Schüttelfrost, Minderung des Allgemeinzustands
- Anamnese früherer Zystitiden
- Fehlende Sexualkontakte

→ Entsprechende Leitlinien berücksichtigen (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044, 166-004) (↑↑)

Symptome oder Anzeichen bestehen mehr als 6 Wochen nach adäquater antibiotischer Therapie fort oder rezidivieren ohne erneuten Erregernachweis → **chronische Urethritis (↑↑)** → Spezifische Empfehlungen: Langfassung

Klinische Verdachtsdiagnose einer akuten Urethritis, wenn mind. eines der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegt (↑↑):
Urethraler Ausfluss; Dysurie oder Algurie; Brennen, Juckreiz oder Schmerzen der distalen Urethra / des Meatus urethrae externus

Erregerdiagnostik

1. Bei urethralem Ausfluss: meataler/urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* (↑↑) **und**
2. Unabhängig vom Vorliegen von urethralem Ausfluss: meataler/urethraler Abstrich **oder** Erststrahlurin zur NAT auf…
   - *C. trachomatis* (↑↑) und *N. gonorrhoeae* (↑↑); bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen molekulardiagnostische Testung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin erwägen (0)
   - ggf. *M. genitalium* (↑), ggf. mit Testung auf Resistenzmarker gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen (↑)

Indikation zur empirischen Therapie prüfen

Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie individuell prüfen, Entscheidungsfindung anhand der folgenden Kriterien (Beispiele): (↑↑)

Dafür spricht:
- Deutlich objektivierbare Symptomatik, z.B. purulenter Ausfluss
- Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden
- Praktikabilität, z.B. Follow-up nicht realisierbar
- Hohes Risiko einer weiteren Transmission
- Klarer Zusammenhang mit sexueller Exposition
- Mitbehandlung im Sinne einer Partnertherapie

Dagegen spricht:
- Keine objektivierbare Symptomatik
- Lange bestehende Symptomatik
- Geringer Leidensdruck, geringe subjektive Beschwerden
- Kürzlich erfolgte antibiotische Vorbehandlung(en) des gleichen Symptomkomplexes

Klassifikation und Therapieentscheidung

Bestehende Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Klassifikation als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU)
- Prüfung auf das Vorliegen von urethralem Ausfluss und Beurteilung von dessen Qualität (↑↑)
- Bei urethralem Ausfluss: mikroskopische Beurteilung eines urethralen Abstrichs nach Methylenblau- oder Gram-Färbung erwägen (0)

Verdachtsdiagnose GU (↑↑):
- Purulenter urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht **oder**
- Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten (PMKG) mit Nachweis intraleukozytärer Diplokokken

Verdachtsdiagnose NGU (↑↑):
- Nicht-eitriger urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht **oder**
- Mikroskopisch PMKG, aber keine intraleukozytären Diplokokken **oder**
- Kein Ausfluss, aber sonstige klinische Anzeichen oder subjektive Symptome

Keine Indikation zur empirischen Therapie

Empirische Therapie bei Verdacht auf GU:
- **Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig (↑↑) + Doxycyclin 100 mg p.o. 2x tägl. für 7 Tage (↑)**
- Auf Doxycyclin verzichten, wenn eine Wiedervorstellung zur Behandlung etwaiger Koinfektionen gesichert ist (↓)
- Bei Kontraindikationen…
  - gegen Doxycyclin: Ceftriaxon (wie oben) + Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) erwägen (0)
  - gegen die genannte kombinierte Behandlung und die Alternative: Therapie erst nach Erregernachweis (↑↑)

Empirische Therapie bei Verdacht auf NGU:
- **Doxycyclin 100 mg p.o. 2x tägl. für 7 Tage (↑↑)**
- Bei Kontraindikationen…
  - gegen Doxycyclin: wenn eine Wiedervorstellung nicht gesichert ist, ggf. Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) (↑)
  - gegen die genannte Behandlung und Therapiealternative: Therapie erst nach Erregernachweis (↑↑)

Erregerspezifische antibiotische Therapie möglichst zeitnah nach Erregernachweis (↑↑)

Beratung und Nachsorge

- Information über…
  - Sexuelle Karenz mind. bis 1 Woche nach Abschluss der Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger (↑↑)
  - Information der Partner*innen der letzten Wochen vor Symptombeginn über Notwendigkeit der Diagnostik und ggf. Therapie (↑↑)
  - Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV und andere STI (z.B. Kondome, ggf. HIV-PrEP, Impfungen) (↑↑)
- Testung auf HIV und weitere STI rational und risikoadaptiert anbieten (siehe Tabelle 10 der Leitlinie, Langfassung) (↑↑)
- Wiedervorstellung bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie (↑↑)
- ggf. Test of Cure vereinbaren 6–12 Wochen nach Therapie (↑)
- **Nach Erhalt des Erregernachweises: falls empirische antibiotische Therapie nicht erfolgt oder nicht ausreichend breit, adäquate erregerspezifische antibiotische Behandlung möglichst zeitnah einleiten (siehe Langfassung der Leitlinie)** (↑↑)

Erläuterungen: ↑↑, starke Empfehlung (soll); ↑, bedingte Empfehlung (sollte); 0, offene Empfehlung (kann erwogen werden). **Abkürzungen:** NAT, Nukleinsäureamplifikationstestung

2 Zusammenfassung

Die Urethritis (Harnröhrenentzündung) wird durch verschiedene, überwiegend sexuell übertragene Erreger (meist Bakterien wie *Chlamydia* (*C.*) *trachomatis*, *Neisseria* (*N.*) *gonorrhoeae* oder *Mycoplasma* (*M.*) *genitalium*) verursacht. Die Unterscheidung der Erreger und der Ausschluss von Koinfektionen alleine aufgrund klinischer Merkmale ist nicht sicher möglich; in der praktischen Versorgungssituation wird jedoch oftmals, noch vor Erhalt eines Erregernachweises, eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet. Vor dem Hintergrund zunehmender antimikrobieller Resistenzen ist es wichtig, Erregerepidemiologie, Suszeptibilitäten und mögliche Koinfektionen zu berücksichtigen.

Ziel dieser evidenzbasierten S3-Leitline ist die Förderung einer syndromorientierten, evidenzbasierten Herangehensweise an das klinische Management männlicher* Jugendlicher und Erwachsener mit Symptomen einer Urethritis. Für die evidenzbasierten Empfehlungen wurden im Rahmen systematischer Reviews und Metaanalysen epidemiologische, diagnostische und therapeutische Studiendaten entlang vordefinierter Kriterien identifiziert, ausgewertet und hinsichtlich des Vertrauens in die berechneten Prävalenz- und Effektschätzer bewertet (GRADE). Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie, Beratung und Nachsorge wurden von einer repräsentativen Leitlinienkommission konsentiert.

Die Verdachtsdiagnose einer akuten Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen wird gestellt, wenn mindestens eines der typischen klinischen Anzeichen oder Symptome vorliegt und Differenzialdiagnosen (zum Beispiel Zystitis) ausgeschlossen wurden. Zur Erregerdiagnostik soll, bei urethralem Ausfluss, ein Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenzbestimmung von *N. gonorrhoeae*, sowie, unabhängig vom Vorliegen von Ausfluss, eine Nukleinsäureamplifikationstestung (Erststrahlurin oder meataler/urethraler Abstrich) auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*, ggf. auch auf *M. genitalium*, erfolgen. Die Indikation zur empirischen antibiotischen Behandlung soll individuell geprüft werden, wobei verschiedene Kriterien heranzuziehen sind. Wenn eine empirische Behandlung geplant ist, dient die Klassifikation als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) dazu, eine sachgerechte antibiotische Therapie auszuwählen. Hierfür soll das Vorliegen von urethralem Ausfluss und dessen Qualität geprüft werden. Zusätzlich kann eine mikroskopische Untersuchung eines urethralen Ausstrichs erfolgen. Bei GU soll eine Behandlung mit Ceftriaxon erfolgen. Zusätzlich sollte Doxycyclin verordnet werden, wobei darauf verzichtet werden sollte, wenn eine Wiedervorstellung zur Behandlung etwaiger Koinfektionen gesichert ist. Bei Verdachtsdiagnose einer NGU soll eine empirische Therapie mit Doxycyclin erfolgen. Sowohl bei GU als auch bei NGU wird auf den Einsatz von Azithromycin soweit möglich verzichtet. Detaillierte Empfehlungen zur Differenzialdiagnostik, Klassifikation, zur erregerspezifischen Behandlung, spezifischen Situationen und zu Fragen der Beratung und Nachsorge finden sich in der Leitlinie.

3 Geltungsbereich, Inhalte und Methoden der Leitlinie

Eine ausführliche Darstellung des Hintergrunds, der Ziele und des Geltungsbereichs der Leitlinie, sowie der Methoden der Leitlinienentwicklung, der Beteiligten und des Managements von Interessenkonflikten findet sich im separat verfügbaren Leitlinienreport.

3.1 Patienten*zielgruppe und Leitlinienfragen

Die Empfehlungen dieser Leitlinie sollen dem klinischen Management von **männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer Urethritis** dienen. Eine Definition der Urethritis sowie der Symptome und klinischen Anzeichen, die den Verdacht auf eine akute Urethritis begründen, findet sich im Abschnitt „Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis“ (**Kapitel 3.4**).

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen beziehen sich auf Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität.

Dies umfasst in der Mehrheit cis Männer, schließt jedoch auch trans Frauen und trans Männer mit genital männlichem Phänotyp ein. Daher werden die Begriffe und Schreibweisen „männliche* Jugendliche und Erwachsene“, „Männer*“ und „Patienten*“, unter Verwendung des Gendersternchens, gebraucht. In den systematischen Recherchen wurden keine Studien zur urethralen Erregerepidemiologie, -diagnostik oder zur Therapie identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben. Dennoch adressiert die Leitliniengruppe mit den Empfehlungen auch Personen mit Neophallus/Neopenis.

Die im Rahmen der vorliegenden Leitlinie zu beantwortenden evidenz- und konsensbasierten Leitlinienfragen zum Management von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer akuten Urethritis wurden im Rahmen der Auftaktkonferenz konsensuell durch die Leitliniengruppe festgelegt. Die übergreifende und umfassende Leitlinienfrage lautet:

Eine Darstellung der detaillierten Leitlinienfragen findet sich im **Leitlinienreport (Kapitel 1.4)**.

Welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und welche Beratung und Nachsorge sollen im Rahmen des medizinischen Managements von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer Urethritis erfolgen?

3.2 Adressat*innen und Geltungsbereich der Leitlinie

Adressat*innen dieser Leitlinie sind ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen, die in die Versorgung der oben genannten Patienten*zielgruppe involviert sind. Dies umfasst die Fachbereiche Haut- und Geschlechtskrankheiten, Urologie, Innere Medizin, Infektiologie, HIV-Schwerpunkt, Pädiatrie, Labormedizin, sowie die Versorgungsstrukturen des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) und der STI- und HIV-Beratungsstellen in freier Trägerschaft. Die Leitlinie dient zudem zur Information für die Fachbereiche Allgemeinmedizin sowie Gynäkologie (für die Partner*innentherapie).

3.3 Empfehlungsgrade und Vertrauen in die Evidenz

Die Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an den Vorgaben der Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)-Arbeitsgruppe[1-3] und des Leitlinien-Regelwerks der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).[4] Es wurde eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsgrade verwendet. **Tabelle 1** zeigt die in dieser Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade und die jeweilige Implikation.

Tabelle 1: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE[2] und AWMF-Regelwerk[4]

Empfehlungsstärke	Wording	Symbol	Implikationen
Starke Empfehlung **für** eine Vorgehensweise	„… soll …“	↑↑	**Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden**. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für die Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten* nehmen.
Bedingte Empfehlung **für** eine Vorgehensweise	„… sollte …“	↑	**Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden**. Kliniker*innen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten* widerspiegelt.
Offene Empfehlung	„… kann erwogen werden …“	**0**	**Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden** (z.B. fehlende oder unzureichende Evidenz, unklares Nutzen-/Risiko-Verhältnis).
Bedingte Empfehlung **gegen** eine Vorgehensweise	„… sollte nicht …“	↓	**Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.**
Starke Empfehlung **gegen** eine Vorgehensweise	„… soll nicht …“	↓↓	**Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.**

Das Vertrauen in die aus der systematischen Literaturrecherche gewonnenen Prävalenzschätzer (Epidemiologie), diagnostischen Gütekriterien (Diagnostik) und Effektschätzer (Therapie) wurde nach der von der GRADE-Arbeitsgruppe empfohlenen Methodik beurteilt.[5-12] Hierbei wird eine standardisierte Kennzeichnung und Symbolik verwendet, die einschließlich der damit verbundenen Interpretation in **Tabelle 2** gezeigt wird.

Detaillierte Angaben zur Methodik der systematischen Literaturrecherche und der Metaanalysen einschließlich der Bewertung des Risikos für systematische Verzerrung (Risk of Bias) und der Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse der Metaanalysen nach GRADE finden sich im **Evidenzbericht (Kapitel 1, 2.1, 3.1, 4.1)**. Detaillierte Angaben zur Methodik der Konsentierung von Empfehlungen finden sich im **Leitlinienreport (Kapitel 3)**.

Tabelle 2: GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer und ihre Interpretation, modifiziert nach Balshem et al.[5] und Meerpohl et al.[13]

GRADE-Bewertung	Symbol	Interpretation
Hoch	++++	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.
Moderat	+++O	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Gering	++OO	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr gering	+OOO	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

3.4 Finanzierung der Leitlinienentwicklung, redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Förderbekanntmachungen Versorgungsforschung und medizinische Leitlinien. Die Entwicklung der Leitlinieninhalte erfolgte unabhängig von der Finanzierung; der Innovationsausschuss des G-BA hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie genommen.

3.5 Management von Interessenkonflikten

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte entlang der Vorgaben der AWMF.[4] In diesem Zusammenhang wurden die Interessen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten vor Durchführung der Auftaktkonferenz erhoben und vor Durchführung der Konsensuskonferenz aktualisiert (AWMF-Portal Interessenerklärung Online). Eine detaillierte Darstellung der Interessen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten und des Managements von Interessenkonflikten findet sich im **Leitlinienreport (Kapitel 4.2 und 6)**.

3.6 Leitlinienkommission und Beteiligte

Eine detaillierte Übersicht aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten findet sich im **Leitlinienreport (Kapitel 2)**.

3.7 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist gültig bis maximal 30.09.2029. Eine jährliche Prüfung der Aktualität durch die Steuerungsgruppe ist angestrebt. Ansprechpartner für etwaige Unstimmigkeiten oder zu überprüfende Aspekte ist Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner (debm01@charite.de).

4 Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis

4.1 Definition und Klinik der Urethritis

Konsensbasierte Statements	
4.01	Bei der Urethritis handelt es sich um eine Entzündung der urethralen Mukosa.
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)
4.02	Klinisch ist die Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen durch **subjektive Symptome** (Dysurie; Algurie; Brennen, Juckreiz und Schmerzen im Bereich der distalen Urethra und des Meatus urethrae externus) und **klinische Anzeichen** (urethraler Ausfluss, Erythem im Bereich des Meatus urethrae externus, inguinale Lymphadenopathie) gekennzeichnet. Die Symptome und Anzeichen können einzeln oder in Kombination auftreten und diskret bis stark ausgeprägt sein. Ein erheblicher Anteil der urethralen Infektionen mit sexuell übertragenen Pathogenen verläuft asymptomatisch.
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)

Bei der Urethritis (Harnröhrenentzündung) handelt es sich um eine Entzündung der urethralen Mukosa (Schleimhaut der Harnröhre).[14,15] In der Literatur werden verschiedene subjektive Symptome und klinische Anzeichen einer Urethritis beschrieben.[14-16] Diese können einzeln oder in Kombination auftreten und jeweils diskret bis stark ausgeprägt sein. Ein erheblicher Anteil der urethralen Infektionen mit sexuell übertragenen Pathogenen verläuft asymptomatisch.[17-22] In Zusammenschau der Literatur und basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe werden die im Statement 4.02 genannten subjektiven Symptome und klinischen Anzeichen als typische Merkmale der Urethritis hervorgehoben. Wichtig ist zu beachten, dass einzelne Anzeichen und Symptome (insbesondere Dysurie) auch im Kontext anderer Erkrankungen (zum Beispiel einer Zystitis oder oberen Harnwegsinfektion) auftreten können, siehe hierzu auch **Kapitel 4.4**.

4.2 Epidemiologie der Urethritis

Die Urethritis ist eine häufige Erkrankung, die in erster Linie durch sexuell übertragene bakterielle Pathogene verursacht wird, darunter *Chlamydia* (*C.*) *trachomatis*, *Neisseria* (*N.*) *gonorrhoeae* und *Mycoplasma* (*M.*) *genitalium*. Weltweit gehören urogenitale Infektionen mit *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* mit 127 beziehungsweise 87 Mio. jährlich auftretenden Fällen zu den häufigen behandlungsbedürftigen Infektionserkrankungen.[23,24] *M. genitalium* ist für bis zu 30% der Urethritiden bei Männern verantwortlich[25] und Koinfektionen, insbesondere von *M. genitalium* und *C. trachomatis*, aber auch von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* sind häufig.[22,26,27]

Es liegen nur wenige Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Urethritis beziehungsweise urogenitaler Infektionen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland vor.[23,28] In Deutschland besteht erst seit dem 16.09.2022 eine allgemeine (nichtnamentliche) Meldepflicht für Infektionen mit *N. gonorrhoeae*.[29] Zuvor war nur der Nachweis von *N. gonorrhoeae*-Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon, Cefixim oder Azithromycin meldepflichtig. Ausschließlich in Sachsen besteht zusätzlich eine allgemeine Meldepflicht für den Nachweis von *C. trachomatis* der Serovare D-K.[30]

Für Frankreich wurde zwischen den Jahren 2007 und 2017 eine im zeitlichen Verlauf stabile Inzidenz der Urethritis mit etwa 200 Fällen/Jahr pro 100.000 Männern ab dem Alter von 15 Jahren berichtet.[31] Daten aus einem bevölkerungsrepräsentativen Survey des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland zeigen die höchsten Prävalenzen urogenitaler Infektionen mit *C. trachomatis* für Frauen mit 2,3% bei

18-24-Jährigen und für Männer mit 3,5% bei 25-29-Jährigen.[32] In Europa waren im Jahr 2019 Männer mehr als drei Mal so häufig mit Gonokokken infiziert wie Frauen.[28] Für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* jeglicher anatomischer Lokalisation zeigte sich in Sachsen eine Verzehnfachung der gemeldeten Infektionen zwischen 2001 und 2019, was sowohl auf einen tatsächlichen Anstieg als auch auf eine Verbesserung des Test- und Beratungsangebots zurückgeführt wird.[30]

Studiendaten legen nahe, dass Infektionen mit den bakteriellen Erregern der Urethritis bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten. In Querschnittsstudien in Deutschland unter MSM wurde eine Prävalenz urogenitaler Infektionen mit *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* von insgesamt 8,3% beziehungsweise 9,0% erfasst.[22,33] 37,0% der Teilnehmenden mit ausschließlich urogenitaler Infektion gaben an, Beschwerden zu haben.[22] Die zunehmend verbreitete Nutzung der hocheffektiven HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) stellt die Versorgung von bakteriellen sexuell übertragenen Infektionen (STI) vor Herausforderungen,[22,34] etwa in Hinblick auf das umfangreiche, regelmäßige Screening und den Umgang mit asymptomatischen Infektionen. Die aus Deutschland bislang verfügbaren Daten lassen keinen signifikanten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von STI unter PrEP-Nutzenden (Vergleich vor und nach PrEP-Initiierung) erkennen.[33,35,36] Allerdings ist, in Bezug auf die bundesweite Inzidenz von STI, insbesondere bei der Syphilis, ein ausgeprägter Anstieg der diagnostizierten Fälle festzustellen.

4.3 Ätiologie und Erregerepidemiologie der Urethritis

Die Urethritis kann durch ein breites Spektrum an infektiösen Pathogenen verursacht werden, das sowohl Bakterien, Viren und Pilze als auch Protozoen umfasst.[14,15] Darüber hinaus kommen auch nichtinfektiöse Auslöser in Betracht.[14] In einem erheblichen Anteil von Patienten* mit Beschwerden einer Urethritis kann keine Ursache identifiziert werden. In diesen Fällen hat sich in klinischen Studien die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.[37]

4.3.1 Infektiöse Auslöser einer Urethritis

In der überwiegenden Mehrheit werden Urethritiden durch sexuell übertragene bakterielle Infektionen verursacht – die häufigsten Erreger sind *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*.[14-16] Eine detaillierte Erfassung und Berücksichtigung der Erregerepidemiologie ist für die Auswahl einer initialen empirischen antibiotischen Therapie von großer Bedeutung, unter anderem, um durch die Mitbehandlung häufiger Koinfektionen keine antimikrobiellen Resistenzen ungewollt zu befördern. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden Daten zur Erregerepidemiologie daher systematisch erfasst und dargestellt (detaillierte Informationen: **Evidenzbericht, Kapitel 2**).

Tabelle 3 zeigt mögliche infektiöse Auslöser einer symptomatischen Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen und die Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Erregerepidemiologie. In dieser Tabelle sind die Daten zur relativen Häufigkeit des Nachweises der verschiedenen Erreger bei (1) symptomatischer Urethritis und (2) nach klinisch/mikroskopischer oder labordiagnostischer Klassifikation einer symptomatischen Urethritis als NGU gezeigt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der systematischen Evidenzaufarbeitung findet sich im **Evidenzbericht (Kapitel 2.2.1, 2.2.3)**; Angaben zur Prävalenz von Koinfektionen nach Identifikation spezifischer Erreger findet sich in den folgenden Abschnitten.

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* zeigen sich als die bei Männern* mit Symptomen einer Urethritis am häufigsten nachgewiesenen urethralen Erreger. In beiden hier voneinander abgegrenzten Situationen (symptomatische Urethritis und nicht-gonorrhoische Urethritis) lassen sich diese jeweils mit einer Frequenz von deutlich über 10% der Fälle nachweisen (Prävalenzen 13 – 26%, GRADE ++OO, siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Urethrale Erregerepidemiologie (1) bei symptomatischer Urethritis und (2) nach Klassifikation einer symptomatischen Urethritis als nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU)

Erreger	**Relative Häufigkeit des Erreger-Nachweises …**	
	bei symptomatischer Urethritis	**nach Klassifikation als NGU**
C. trachomatis, Serovare D-K oder keine Information	**18% (95%-KI: 15–22%)**, GRADE (++OO)	**26% (95%-KI: 21–31%)**, GRADE (++OO)
	34 Studien (33 Publikationen)[41,56-87]	16 Studien[42,44-46,49,51,88-97]
C. trachomatis, Serovare L1-L3	Keine Daten	Keine Daten
N. gonorrhoeae	**14% (95%-KI: 10–18%)**, GRADE (++OO)	-
	30 Studien[41,56,57,59,63,65,66,68-70,72-75,77,79-85,87,98-104]	
U. urealyticum	**15% (95%-KI: 9–22%)**, GRADE (+OOO)	**20% (95%-KI: 11–33%)**, GRADE (+OOO)
	8 Studien[57,63,72,75,76,79,80,87]	6 Studien[42,49,89,92,94,95]
	CAVE: Relevanz als Ursache für Urethritisbeschwerden im Einzelfall zu prüfen.	
M. genitalium	**13% (95%-KI: 10–16%)**, GRADE (++OO)	**17% (95%-KI: 11–26%)**, GRADE (+OOO)
	20 Studien [41,57,63,68,69,71,74,75,77,80-82,84-87,103,105-107]	12 Studien[42,44-46,49,51,88,89,91,97,108,109]
Haemophilus ssp.	**7% (95%-KI: 3–17%)**, GRADE (++OO)	**5% (95%-KI: 3–9%)**, GRADE ++OO)
	4 Studien[72,79,80,110]	1 Studie[42]
U. parvum	**6% (95%-KI: 3–12%)**, GRADE (+OOO)	**16% (95%-KI: 11–22%)**, GRADE (+OOO)
	2 Studien[57,75]	1 Studie[42]
	CAVE: In der Regel keine Relevanz als Ursache für Urethritisbeschwerden.	
M. hominis	**3% (95%-KI: 2–5%)**, GRADE (+++O)	**8% (95%-KI: 2–29%)**, GRADE (+OOO)
	6 Studien[57,63,72,75,76,79]	2 Studien[92,95]
	CAVE: In der Regel keine Relevanz als Ursache für Urethritisbeschwerden.	
T. vaginalis	**2% (95%-KI: 2–3%)**, GRADE (+++O)	**1% (95%-KI: 0–3%)**, GRADE (+++O)
	7 Studien[63,74,75,77,79,85,87]	4 Studien[42,93,95,97]
***Candida* ssp.**	**2% (95%-KI: 0–13%)**, GRADE (+OOO)	**1% (95%-KI: 0–3%)**, GRADE (++OO)
	3 Studien[72,75,79]	1 Studie[95]
G. vaginalis	**1% (95%-KI: 0–30%)**, GRADE (+OOO)	**1% (95%-KI: 0–3%)**, GRADE (++OO)
	3 Studien[75,79,80]	1 Studie[95]
N. meningitidis	Keine Daten	**1% (95%-KI: 0–4%)**, GRADE (++OO)
		1 Studie[42]
Str. agalactiae	**3% (95%-KI: 1–18%)**, GRADE (+OOO)	Keine Daten
	2 Studien[72,79]	
Str. pneumoniae	Keine Daten	**1% (95%-KI: 0–4%)**, GRADE (++OO)
		1 Studie[42]
S. aureus	**1% (95%-KI: 0–2%)**, GRADE (++OO)	Keine Daten
	1 Studie[72]	
E. coli	**0% (95%-KI: 0–3%)**, GRADE (+++O)	Keine Daten
	2 Studien[72,79]	
HSV 1 / 2	**0% (95%-KI: 0–4%)**, GRADE (+++O)	**4% (95%-KI: 2–6%)**, GRADE (++OO)
	2 Studien[75,79]	2 Studien[42,95]
Adenovirus	Keine Daten	**3% (95%-KI: 1–6%)**, GRADE (++OO)
		1 Studie[42]

Abkürzungen: HSV, Herpes simplex Virus; KI, Konfidenzintervall; NGU, nicht-gonorrhoische Urethritis.

Es ist zu beachten, dass sich auch Erreger, deren Relevanz als Ursache für Symptome einer Urethritis fraglich beziehungsweise im Einzelfall zu bestimmen ist, häufig nachweisen lassen, so etwa *U. urealyticum*, *U. parvum* und *M. hominis*. Die Rolle von *Mycoplasma ssp*. und *Ureaplasma ssp*. als mögliche

Auslöser einer Urethritis ist mittlerweile gut untersucht.[38] Während die Assoziation einer urethralen *M. genitalium*-Infektion mit Beschwerden einer Urethritis in multiplen epidemiologischen Studien gezeigt wurde,[39-53] errechnete sich in der Mehrheit der Fall-Kontroll-Studien keine statistisch signifikante Assoziation eines urethralen Nachweises von *U. parvum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 1) und von *M. hominis* mit Urethritisbeschwerden.[53-55]

Für *U. urealyticum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 2) liegen dagegen heterogene Studienergebnisse vor, je nachdem ob und für welche Störfaktoren (Confounder) stratifiziert wurde.[42,53-55,94,111,112] In Bezug auf urethrale *U. urealyticum*-Nachweise besteht eine Assoziation zwischen einer hohen Erregerlast,[42] einem jungen Alter,[54] sowie einer geringen Anzahl an Sexpartner*innen[42] mit einer symptomatischen Urethritis.[38] Während *U. parvum* und *M. hominis* nach Einschätzung der Leitliniengruppe in der Regel als kommensale Keime zu werten sind, ist die Relevanz von *U. urealyticum* nach Einschätzung der Leitliniengruppe im Einzelfall einzuordnen.

Weitere infektiöse Auslöser einer Urethritis, die entsprechend der Daten aus der systematischen Aufarbeitung der Literatur jedoch seltener nachweisbar sind als die vorgenannten Bakterien, sind *Hämophilus* ssp., und, mit einer Frequenz von unter 5%, *T. vaginalis*, *Candida* ssp., *G. vaginalis*, *N. meningitidis*, *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, Herpes simplex Virus 1 und 2, Adenovirus. Es ist wichtig zu beachten, dass die Kausalität zwischen dem urethralen Nachweis und Beschwerden einer Urethritis nicht für alle hier genannten Erreger etabliert ist; dies gilt insbesondere für den urethralen Nachweis von *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae* und *S. aureus*.

Es wurden keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben; die hier dargestellten Daten lassen daher nur indirekte Schlüsse für die urethrale Erregerepidemiologie bei trans Personen zu.

4.3.2 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis

Urethrale Infektionen mit mehr als einem Erreger sind häufig. Eine empirische antibiotische Behandlung muss daher auch die Auswirkungen der Therapie des Zielkeims auf möglicherweise vorliegende Koinfektionen berücksichtigen. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden neben den oben dargestellten Daten zur Häufigkeit des Nachweises einzelner urethraler Pathogene auch Daten zu urethralen Koinfektionen systematisch erfasst.

Tabelle *4* zeigt die Häufigkeit spezifischer urethraler Koinfektionen bei Patienten* mit einem spezifischen urethralen Erregernachweis ((1) *N. gonorrhoeae*, (2) *C. trachomatis* oder (3) *M. genitalium*). Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der systematischen Evidenzaufarbeitung findet sich im **Evidenzbericht (Kapitel 2.2.4 – 2.2.6)**. Angaben zur Prävalenz von Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen finden sich in den folgenden Abschnitten.

Bemerkenswert ist die Häufigkeit von Koinfektionen mit *C. trachomatis* bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*, die mehr als ein Fünftel der Fälle betreffen (21% (95%-KI: 17–26%), GRADE ++OO). Grundsätzlich sind bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium* Koinfektionen mit mindestens einem weiteren der drei Keime in etwa 10 – 15% der Fälle zu erwarten (GRADE +OOO – ++OO, siehe **Tabelle 4**).

In zwei Studien, in denen ausschließlich MSM eingeschlossen wurden, zeigte sich bei urethralem Nachweis von *C. trachomatis* ein Anteil von 2% (95%-KI: 1–3%, GRADE ++OO), bei denen Serovare der Gruppen L1–L3 nachweisbar waren. Diese Daten sind explizit nicht als Häufigkeit einer Koinfektion, sondern als Anteil der Serovare L1 – L3 unter den nachgewiesenen *C. trachomatis*-Infektionen zu verstehen.

Es wurden keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben; die hier dargestellten Daten lassen daher nur indirekte Schlüsse für die urethrale Erregerepidemiologie bei trans Personen zu.

Tabelle 4: Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium*

Relative Häufigkeit der urethralen Koinfektion mit Nachweis von …	**Urethraler Erregernachweis…**		
	N. gonorrhoeae	***C. trachomatis***	***M. genitalium***
	↓	↓	↓
N. gonorrhoeae	-	**11% (95%-KI: 6–17%)**, GRADE (+OOO)	**12% (95%-KI: 7–19%)**, GRADE (+OOO)
		18 Studien [41,63,72,77,80,82-84,87,113-121]	12 Studien [41,63,68,77,80,82,84,87,105,115,121,122]
C. trachomatis, Serovare D-K oder keine Information	**21% (95%-KI: 17–26%)**, GRADE (++OO)	-	**13% (95%-KI: 9–19%)**, GRADE (++OO)
	19 Studien [41,56,63,72,77,80,82-84,87,104,114-116,120,121,123-125]		21 Studien [41,45,49,63,68,71,77,80,82,85-88,91,97,106,115,116,121,122,126]
C. trachomatis, Serovare L1-L3 [#]	Keine Daten	**2% (95%-KI: 1–3%)**, GRADE (+OOO) [#]	Keine Daten
		2 Studien[127,128], **100% MSM**	
M. genitalium	**11% (95%-KI: 6–18%)**, GRADE (++OO)	**10% (95%-KI: 7–15%)**, GRADE (++OO)	**-**
	9 Studien[41,63,77,80,82,84,87,115,121]	17 Studien [41,45,49,63,71,77,80,82,86-88,91,97,115,116,121,126]	
U. urealyticum	**19% (95%-KI: 10–33%)**, GRADE (+OOO)	**12% (95%-KI: 8–17%)**, GRADE (++OO)	**13% (95%-KI: 6–27%)**, GRADE (+OOO)
	5 Studien[63,80,87,116,123]	6 Studien[49,63,72,76,87,116]	6 Studien[49,63,80,87,105,116]
T. vaginalis	Keine Daten	**2% (95%-KI: 1–8%)**, GRADE (++OO)	**2% (95%-KI: 1–5%)**, GRADE (++OO)
		2 Studien[87,97]	3 Studien[85,97,122]

Anmerkungen: [#]Anteil an Serovar L1 – L3 unter den Teilnehmenden mit *C. trachomatis*-Nachweis urethral (keine Koinfektion). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; MSM, Männer, die Sex mit Männern haben.

4.3.3 Andere Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis

Neben urethralen Koinfektionen sind auch Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen zu berücksichtigen, die bei einer empirischen antimikrobiellen Therapie möglicherweise mitbehandelt werden. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden neben den oben dargestellten Daten zur Häufigkeit des Nachweises einzelner urethraler Pathogene und urethraler Koinfektionen auch Daten zu Koinfektionen an anderen anatomischen Lokalisationen systematisch erfasst.

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit von Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen bei Patienten* mit einem spezifischen urethralen Erregernachweis ((1) *N. gonorrhoeae*, (2) *C. trachomatis* und (3) *M. genitalium*). Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der systematischen Evidenzaufarbeitung findet sich im **Evidenzbericht (Kapitel 2.2.8)**.

Tabelle 5: Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium*

Relative Häufigkeit der Koinfektion …	**Urethraler Erregernachweis…**		
	N. gonorrhoeae	***C. trachomatis***	***M. genitalium***
	↓	↓	↓
Pharyngeale Koinfektion mit *N. gonorrhoeae*	**19% (95%-KI: 10–33%)**, GRADE (+OOO) 3 Studien[125,129,130], **89% MSM**	Keine Daten	Keine Daten
	5% (95%-KI: 3–9%), GRADE (++OO) 1 Studie,[70] 266 Teiln., **heterosexuelle Männer**		
Rektale Koinfektion mit *N. gonorrhoeae*	**30% (95%-KI: 15–51%)**, (GRADE +OOO)	Keine Daten	Keine Daten
	4 Studien[125,129-131], **100% MSM**		
Pharyngeale Koinfektion mit *C. trachomatis*	Keine Daten	**14% (95%-KI: 12–17%)**, GRADE (+++O)	Keine Daten
		1 Studie[129], **100% MSM, 14% PLWH**	
Rektale Koinfektion mit *C. trachomatis*	Keine Daten	**22% (95%-KI: 10–42%)**, GRADE (+OOO)	Keine Daten
		4 Studien[127,129-131], **100% MSM**	
Pharyngeale Koinfektion mit *M. genitalium*	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten
Rektale Koinfektion mit *M. genitalium*	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; MSM, Männer, die Sex mit Männern haben; PLWH, Personen mit HIV.

In den Studien, die Daten zu Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen berichteten, wurden überwiegend MSM eingeschlossen, so dass sich aus den in **Tabelle 5** gezeigten Daten nur indirekt Schlussfolgerungen für Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen bei heterosexuellen Männern* mit urethralem Erregernachweis treffen lassen. Der Nachweis pharyngealer Infektionen mit *N. gonorrhoeae* bei 19% (95%-KI: 10–33%, GRADE +OOO, 89% MSM) spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl einer adäquaten Therapie für urethrale Infektionen mit *N. gonorrhoeae*: so hat sich etwa das oral verfügbare Cephalosporin Cefixim als unzureichend wirksam bei pharyngealen Infektionen erwiesen und sein Einsatz birgt daher bei pharyngealer Koinfektion das Risiko für die Beförderung von Resistenzen der Gonokokken gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (siehe **Kapitel 0**).

Neben den oben dargestellten Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen sind auch sonstige Koinfektionen und Erkrankungen wie etwa HIV, Syphilis, Hepatitis B und C oder Condylomata acuminata relevant, um die für Patienten* mit Urethritis relevante Begleitdiagnostik festzulegen.

Es wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet, wie häufig neu diagnostizierte HIV-, Hepatitis B- oder C-Infektionen im Rahmen des Nachweises eines urethralen Erregers auffielen.

In einigen Studien wurde der Anteil an Teilnehmenden mit Nachweis von *N. gonorrhoeae* beziehungsweise *C. trachomatis* urethral berichtet, bei denen zusätzlich eine Syphilis diagnostiziert wurde. Es

bleibt in diesen Studien jedoch aufgrund der Berichterstattung unklar, ob es sich bei den berichteten Fällen um neu diagnostizierte oder bekannte Syphilisinfektionen handelte (siehe Details im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.8**). Condylomata acuminata wurden bei einem erheblichen Anteil der Patienten* mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis* (10%, 95%-KI: 6–17%, GRADE +OOO) beziehungsweise *N. gonorrhoeae* (9%, 95%-KI: 5–16%, GRADE +OOO) berichtet.

Es wurden keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben; die hier dargestellten Daten lassen daher nur indirekte Schlüsse für die Erregerepidemiologie und Koinfektionen bei trans Personen zu.

4.3.4 Nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis

Grundsätzlich müssen auch nicht-infektiöse Ursachen einer Urethritis in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn keine infektiösen Ursachen identifiziert werden konnten.[14] Mögliche nicht-infektiöse Auslöser von Symptomen oder klinischen Zeichen einer Urethritis sind in **Tabelle 6** dargestellt. Die in der Tabelle dargestellten Ursachen basieren nicht auf einer systematischen Recherche und stellen insgesamt seltene Ursachen für eine Urethritis dar. Auch wenn die hier dargestellten nicht-infektiösen Auslöser in internationalen klinischen Leitlinien und Übersichtsarbeiten zum Management der Urethritis genannt werden,[14] beschränken sich die verfügbaren empirischen Daten auf vereinzelte Fallberichte und kleine Fallserien, oder es handelt sich um ausschließlich theoretische Überlegungen auf der Grundlage klinischer Erfahrung.

Tabelle 6: Nicht-infektiöse Auslöser von Symptomen und klinischen Anzeichen einer Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

Verletzung der Urethra	
	Katheterisierung, intermittierende Katheterisierung[132-134]
	Sexpraktiken mit Einführung von Sextoys in die Urethra („*Sounding*“)[135]
	Chirurgische Interventionen, Strahlentherapie unter Einbezug des Genitalbereichs[136]
Allergische Ursachen	
	Typ IV-Sensibilisierung gegenüber in Externa enthaltenen Bestandteilen (z.B. Duftstoffe, Konservierungsstoffe), z.B. bei Anwendung von Reinigungsmitteln, Pflegeprodukten, Gleitgel oder Spermiziden
Irritation des Meatus urethrae externus oder der Urethra	
	Häufige Reinigung unter Verwendung von Seifen[137]
	Physikalische Reize, z.B. enge Kleidung, sportliche Aktivität, Sex
	Spermizide

4.3.5 Fehlender Erregernachweis („idiopathische“ Urethritis)

Bei einem erheblichen Anteil männlicher* Jugendlicher und Erwachsener mit Beschwerden einer Urethritis kann trotz einer umfassenden Erregerdiagnostik keine Ursache identifiziert werden.[138] Wenngleich keine einheitliche Definition in Hinblick auf das Spektrum diagnostisch auszuschließender Erreger und nicht-infektiöser Ursachen existiert, hat sich in klinischen Studien die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.[37,111,138-142] In diesen Studien war der Ausschluss einer Infektion mit *N.*

gonorroeae, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, und zum Teil auch einer Infektion mit *T. vaginalis*, *U. urealyticum*, Adenoviren und Herpes simplex Virus 1 und 2 Voraussetzung für die Klassifikation als *idiopathische Urethritis*.[37,111,138-142]

Im Rahmen der systematisch recherchierten und ausgewerteten Studien zeigte sich, dass in 43% (95%-KI: 34–53%, GRADE +OOO) der Patienten* mit Symptomen einer Urethritis und in 60% (95%-KI: 32–83%, GRADE +OOO) der Patienten* mit nicht-gonorrhoischer Urethritis kein Erregernachweis gelang; Details siehe **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.7**.

Untersuchungen des urethralen Mikrobioms von Personen mit *idiopathischer Urethritis* deuten darauf hin, dass eine Verschiebung der bakteriellen Flora im Sinne einer Dysbiose ursächlich für die Urethritisbeschwerden sein könnte.[139] Hierzu gehört möglicherweise die Dominanz oder Verminderung der urethralen Besiedelung mit einigen Corynebakterium-Spezies, Gardnerella-Spezies und Lactobacillus iners.[139,141] Auch eine vermehrte Besiedelung beziehungsweise Infektion mit Bakterien, die nicht zum klassischen Erregerspektrum der Urethritis gezählt werden, etwa *H. influenzae*, *M. penetrans*, *Staph. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *E. coli* oder *Leptotrichia/Sneathia* spp. kann ursächlich für Urethritisbeschwerden bei Personen mit *idiopathischer Urethritis* sein.[139-142] Dies würde, neben der auch antiinflammatorischen Wirkung von Doxycyclin und Azithromycin, erklären, dass in einer klinischen Studie eine empirische antibiotische Therapie auch bei *idiopathischer Urethritis* in einem beachtlichen Anteil der Betroffenen zu einer Symptombesserung führte (Doxycyclin: 85,9%, Azithromycin: 79,0%).[37]

Als separates Krankheitsbild von der hier beschriebenen *idiopathischen Urethritis* abzugrenzen ist die ‚idiopathische hämorrhagische Urethritis der Kindheit‘. Diese geht mit rezidivierendem perurethralen Blutabgang einher und betrifft als pädiatrisch-urologisches Krankheitsbild ein anderes Patient*innenkollektiv. Als oft chronisch-rezidivierendes Krankheitsbild unklarer Genese weist die idiopathische hämorrhagische Urethritis der Kindheit zudem andere Folgezustände inklusive urethraler Strikturen auf.[143-145]

4.3.6 Chronische Urethritis

Eine international anerkannte Definition der chronischen Urethritis wurde nicht identifiziert. Im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wurde die chronische Urethritis daher auf der Grundlage von Konsensus in der Leitlinienkommission definiert als Symptome und/oder klinische Anzeichen einer Urethritis, die länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren (siehe **Kapitel 4.5**, **Empfehlung 4.10**).

In klinisch-epidemiologischen Studien wurde der Nachweis verschiedener Urethritiserreger mit chronischen oder rezidivierenden Urethritisbeschwerden assoziiert, darunter *M. genitalium*[146-149] und *U. urealyticum*.[44] Neben den klassischen Urethritiserregern sind bei einer chronischen oder rezidivierenden Urethritis auch die weniger häufigen oder weniger eindeutig mit einer Urethritis assoziierten Erreger zu berücksichtigen. Dies umfasst neben *Mycoplasma* ssp. und *Ureaplasma* ssp. auch andere mögliche Auslöser einer Urethritis wie *Hämophilus* ssp., *T. vaginalis*, *Candida* ssp., *G. vaginalis*, *N. meningitidis*, *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, Herpes simplex Virus 1 und 2, Adenovirus; siehe **Kapitel 4.3.1**, **Tabelle 3** sowie **Kapitel 5.6**, **Empfehlung 5.21**.

4.4 Initiale Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.03	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis **soll** aufgrund der Anamnese typischer Symptome und/oder eines körperlichen Untersuchungsbefunds mit typischen klinischen Anzeichen gestellt werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)	
4.04	Um die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis zu stellen, **soll** mindestens eines der folgenden Symptome oder klinischen Anzeichen vorliegen: • Urethraler Ausfluss • Dysurie oder Algurie • Brennen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der distalen Urethra oder des Meatus urethrae externus	↑↑
	Expert*innenkonsens, Konsens (93%)	

Die Diagnose einer Urethritis wird meist als anamnestisch-klinische Diagnose, basierend auf dem Vorliegen typischer subjektiver Symptome oder typischer klinischer Anzeichen, gestellt. Nach Meinung der Leitlinienkommission soll in der Regel mindestens eines der in **Empfehlung 4.04** genannten Symptome beziehungsweise Anzeichen vorliegen, um die Verdachtsdiagnose einer Urethritis zu stellen. Es ist zu beachten, dass Dysurie auch Leitsymptom der Zystitis und des oberen Harnwegsinfekts ist; siehe **Empfehlung 4.06** zur Differenzialdiagnostik.

Konsensbasiertes Statement	
4.05	Der mikroskopische Nachweis von ≥ 5 polymorphkernigen Granulozyten (neutrophile Granulozyten) pro Gesichtsfeld in 1000-facher Vergrößerung im urethralen Abstrich nach Methylenblau- oder Gram-Färbung kann die anamnestisch-klinisch basierte Diagnosestellung einer Urethritis ergänzen.
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)

Die Entzündung der Urethra lässt sich in einem nach Gram oder mit Methylenblau gefärbten Abstrich der distalen Urethra auch mikroskopisch nachweisen. In klinischen Studien zur Urethritis wird oftmals der mikroskopische Nachweis von fünf oder mehr polymorphkernigen Granulozyten (PMKG, neutrophile Granulozyten) pro Gesichtsfeld unter Ölimmersion beziehungsweise 1000-facher Vergrößerung („high power-field“, HPF) in mindestens fünf Gesichtsfeldern als Einschlusskriterium verwendet.[46,83-87,89,91] Der Schwellenwert von 5 PMKG/HPF wird kontrovers diskutiert: Einerseits liegen Studien vor, die nahelegen, dass ein Schwellenwert von 2 PMKG/HPF bereits eine ausreichende Spezifität bei optimierter Sensitivität für den Nachweis von Urethritiserregern birgt.[150,151] So konnten etwa Rietmejer et al. zeigen, dass die Prävalenz von *C. trachomatis*-Nachweisen mit 16,2% bei 2 PMKG/HPF bereits signifikant höher ist als mit 6,5% bei 1 PMKG.[150] Andere Studien legen nahe, dass ein Schwellenwert von 2 PMKG pro Gesichtsfeld zu einer Überdiagnose führen könnte.[152,153] Moi et al. (2017) konnten zeigen, dass mit einem Schwellenwert von 10 oder mehr PMKG/HPF eine höhere Spezifität bei guter Sensitivität für den Nachweis von *C. trachomatis* und *M. genitalium* besteht.[153]

Letztlich sind sowohl der positive als auch der negative prädiktive Wert der mikroskopischen Untersuchung abhängig von der Prävalenz der jeweiligen Infektionen in der Population. Während in der europäischen Leitlinie zur Behandlung der nicht-gonorrhoischen Urethritis grundsätzlich ein Schwellenwert

von 5 PMKG/HPF empfohlen wird,[154] schlagen die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in ihren Leitlinien einen Schwellenwert von 2 PMKG/HPF in Hochprävalenzsettings und einen Schwellenwert von 5 PMKG/HPF in Niedrigprävalenzsettings vor, ohne jedoch zu spezifizieren, wann von einem Hoch- und wann von einem Niedrigprävalenzsetting auszugehen ist.[155]

Aus Sicht der Leitlinienkommission eignet sich der Nachweis von PMKG in der Mikroskopie eines urethralen Abstrichs primär, um die Diagnose einer Urethritis in unklaren Situationen untermauern zu können, zum Beispiel, wenn nur subjektive Symptome einer Urethritis geschildert werden, aber keine objektiven klinischen Anzeichen in der körperlichen Untersuchung bestehen. Die eigentliche Funktion der mikroskopischen Beurteilung eines Harnröhrenabstrichs nach Methylenblau- oder Gramfärbung liegt nach Ansicht der Leitlinienkommission in der Unterscheidung der gonorrhoischen und der nicht-gonorrhoischen Urethritis anhand der Präsenz von intraleukozytären Diplokokken, und damit in der Festlegung einer empirischen antibiotischen Behandlung. Eine Empfehlung zur Durchführung der Mikroskopie eines Urethralabstrichs findet sich daher in **Kapitel 5.1** (Initiale Klassifikation als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis). Im Rahmen der primären Diagnosestellung einer Urethritis kommt der Mikroskopie des Urethralabstrichs allenfalls eine ergänzende Funktion, zusätzlich zur anamnestisch-klinisch basierten Diagnosestellung, zu.

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.06	Differenzialdiagnostisch **sollen**, insbesondere bei vorrangiger Angabe von Dysurie, eine Zystitis (Blasenentzündung) und eine Infektion der oberen Harnwege ausgeschlossen werden, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen: • Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Inkontinenz • Makrohämaturie, Trübung des Urins • Suprapubische Schmerzen • Fieber, Schüttelfrost, Minderung des Allgemeinzustands • Anamnese früherer Zystitiden • Fehlende Sexualkontakte	↑↑
	Basierend u.a. auf den Angaben der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)[156]; Expert*innenkonsens, Konsens (86%)	
4.07	Wird differenzialdiagnostisch eine Zystitis oder eine Infektion der oberen Harnwege in Betracht gezogen, **sollen** zur Diagnostik und Therapie die Empfehlungen der S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)[156] beziehungsweise der S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Reg.-Nr.: 166-004)[157] berücksichtigt werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)	

Insbesondere, wenn die vorrangige anamnestische Angabe Dysurie ist und keine typischen klinischen Anzeichen einer Urethritis (etwa urethraler Ausfluss) vorliegen, ist differenzialdiagnostisch eine Zystitis oder Infektion der oberen Harnwege zu erwägen. Eine Zystitis und Infektion der oberen Harnwege soll nach Meinung der Leitliniengruppe ausgeschlossen werden, wenn mindestens eines der in der **Empfehlung 4.06** genannten Symptome, klinischen Anzeichen oder anamnestischen Angaben vorliegt.

Diese Auflistung von Symptomen, Anzeichen und anamnestischen Angaben, die auf eine Zystitis oder einen oberen Harnwegsinfekt hinweisen, beruht überwiegend auf den Angaben in der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044)[156] zu anamnestischen Faktoren, die das Vorliegen einer Zystitis oder oberen Harnwegsinfektion erhöhen. Ergänzt wurde konsensbasiert die Angabe fehlender Sexualkontakte, die nach Ansicht der Leitlinienkommission die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Urethritis reduziert.

In diesen Fällen sollen für das weitere klinische Management die Empfehlungen der S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044)[156] Berücksichtigung finden. Handelt es sich um eine Person im Kindes- oder Jugendalter, sind die Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Reg.-Nr.: 166-004, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-004)[157] zu berücksichtigen.

4.5 Klinische Einteilung der Urethritis

4.5.1 Klinisch vermutete Ätiologie

Konsensbasierte Statements	
4.08	Im Rahmen der klinischen Verdachtsdiagnose kann die Urethritis entlang der vermuteten Ätiologie als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) klassifiziert werden. Kriterien für die klinische Zuordnung finden sich in Kapitel 5.1.
	Literatur[14-16,158]; Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)
4.09	Die Klassifikation als GU beziehungsweise NGU dient primär der Auswahl einer adäquaten empirischen antibiotischen Therapie, entbindet jedoch nicht von der Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Identifikation des Erregers beziehungsweise der Erreger und möglicher Koinfektionen (siehe Kapitel 5.2, 5.3 und 5.4).
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)

Für die Durchführung einer initialen empirischen antibiotischen Therapie hat sich die initiale Klassifikation als gonorrhoische Urethritis (GU) oder als nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) etabliert.[15,16] Die Klassifikation basiert auf klinischen und / oder mikroskopischen Kriterien.[14-16,158] Empfehlungen für Kriterien, die zur initialen Klassifikation als GU beziehungsweise NGU zugrunde gelegt werden, finden sich in einem separaten Kapitel (**Kapitel 5.1**).

Die klinische Verdachtsdiagnose einer GU schließt das Vorliegen von Koinfektionen mit anderen Erregern nicht aus. Ebenso wenig schließt die klinische Verdachtsdiagnose einer NGU das Vorliegen einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* sicher aus. Darüber hinaus konnte bei NGU bislang keine Symptomkonstellation identifiziert werden, die mit einem spezifischen ursächlichen Erreger assoziiert wäre.[159] Zur sicheren Identifikation des Erregers und möglicher Koinfektionen sind daher, über die initiale klinische Klassifikation als GU beziehungsweise NGU hinaus, weitere diagnostische Maßnahmen indiziert (**Kapitel 0, 5.3 und 5.4**).

4.5.2 Akuität der Urethritis

Konsensbasiertes Statement	
4.10	Eine Urethritis wird als ‚**chronische Urethritis**‘ bezeichnet, wenn die subjektiven Symptome und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren.
	Literatur[44,147,160,161]; Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)

Es wurden keine international anerkannten Kriterien für die Klassifikation der Akuität einer Urethritis identifiziert. In klinischen Studien wurden Urethritiden zumeist als chronisch bezeichnet, wenn die subjektiven Symptome und/oder die klinischen Anzeichen länger als einige Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren.[44,147,160,161] Aus Gründen der in diesen Fällen erforderlichen umfassenderen und diffizileren Ursachensuche erscheint es aus Sicht der Leitlinienkommission als sinnvoll, die chronische Urethritis definitorisch und klassifikatorisch von der akuten Urethritis zu unterscheiden. Es handelt sich, bei Fehlen international anerkannter Kriterien, um eine konsensuelle Festlegung durch die Leitliniengruppe.

Konsensuelle Definitionen für die Klassifikation einer Urethritis nach Akuität:

- **Akute Urethritis**: Symptome und/oder klinische Anzeichen der Urethritis bestehen vor und bis zu sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie.
- **Chronische Urethritis**: Symptome und/oder klinische Anzeichen der Urethritis bestehen länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie fort oder rezidivieren ohne erneuten Erregernachweis. Eine adäquate antibiotische Therapie meint in diesem Zusammenhang die Durchführung einer first- oder secondline antibiotischen Behandlung nach Erregernachweis entsprechend der diagnostischen Empfehlungen dieser Leitlinie; im Fall eines Nachweises von *N. gonorrhoeae* einer resistogrammgerechten antibiotischen Therapie.

5 Diagnostik der Urethritis

5.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis

Für die Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie hat sich die initiale klinische Klassifikation als gonorrhoische Urethritis (GU) oder als nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) etabliert.[15,16] Hierfür können sowohl klinische als auch mikroskopische Kriterien herangezogen werden,[14-16,158] die im Folgenden dargestellt werden. Da die Diagnose einer GU das Vorliegen von Koinfektionen mit anderen Erregern nicht ausschließt und die klinische Diagnose einer NGU das Vorliegen einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* ebenso wenig sicher ausschließt, entbindet die initiale Klassifikation einer Urethritis als GU oder NGU nicht von der in den folgenden Kapiteln empfohlenen weiteren Diagnostik zur Erregeridentifikation.

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.11	Zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) **sollen** das Vorliegen von urethralem Ausfluss geprüft und dessen Qualität beurteilt werden (purulent vs. nicht-purulent).	↑↑
	GRADE (++OO) – (+++O), 1 diagnostische Studie[162], starker Konsens (100%)	

Eine erste Beurteilung zur initialen Klassifikation einer Urethritis als GU oder NGU erfolgt anhand der Inspektion des urethralen Ausflusses. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde eine diagnostische Studie identifiziert, in der die diagnostische Genauigkeit der klinischen Beurteilung des Ausflusses zur Kategorisierung als GU oder NGU untersucht wurde.[162] Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und der Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.1.1**. In dieser Studie wurden drei Kategorien für die Qualität des Ausflusses differenziert:

- Purulent: gelblich-grünlicher urethraler Ausfluss
- Mukopurulent: weißlich-undurchsichtiger urethraler Ausfluss
- Mukoid: wässrig-klarer urethraler Ausfluss

Je nachdem, welche Gruppierung zur Diagnosestellung einer GU zugrunde gelegt wird (GU = purulent vs. GU = purulent oder mukopurulent), weist die Klassifikation der Urethritis aufgrund der Inspektion des urethralen Ausflusses unterschiedliche diagnostische Genauigkeiten auf. Wird die Diagnose einer GU nur gestellt, wenn es sich um purulenten Ausfluss handelt, ist die Sensitivität geringer und dafür die Spezifität höher, als wenn die Diagnose einer GU gestellt wird, wenn es sich um purulenten oder mukopurulenten Ausfluss handelt. **Tabelle 7** zeigt die diagnostische Genauigkeit der beiden möglichen Gruppierungen.

Die identifizierten Daten aus der systematischen Literaturrecherche zeigen, dass die Inspektion des urethralen Ausflusses eine wichtige Grundlage zur initialen Klassifikation einer Urethritis als GU oder NGU und für die Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie darstellt. Die Leitliniengruppe hat sich aus Gründen der Förderung eines *Antibiotic Stewardship*-Ansatzes dafür entschieden, die „spezifischere“ Gruppierung zu empfehlen, das heißt, zu empfehlen, eine Urethritis mit purulentem Ausfluss als GU und eine Urethritis mit mukopurulentem oder mukoidem Ausfluss als NGU zu klassifizieren. Diese Entscheidung hat den Hintergrund, dass der Anteil der falsch positiven Befunde unter Verwendung dieser diagnostischen Gruppierung und Klassifikation deutlich geringer ist (72 von 1.000 Patienten* mit Urethritis) als unter der „sensitiveren“ Klassifikation (253 von 1.000 Patienten* mit Urethritis), siehe **Tabelle 7**. Somit reduziert sich im Vergleich zur „sensitiven“ Klassifikation unter der

„spezifischen“ Klassifikation der Anteil der Patienten*, die fälschlicherweise als GU klassifiziert und damit eine Übertherapie unter empirischer Verabreichung von Ceftriaxon erhalten würden.

Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit der klinischen Beurteilung des urethralen Ausflusses zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis

	Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses als Grundlage zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU)	
Kategorisierung	• Purulent[1] (gelblich-grünlich) = GU • Mukopurulent[2] oder mukoid[3] = NGU	• Purulent[1] oder mukopurulent[2] = GU • Mukoid[3] = NGU
Sensitivität	**61,90% (95%-KI: 48,80 – 73,85)**, GRADE ++OO. Interpretation: Von 1.000 Patienten mit PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* werden 619 korrekt als GU erkannt.	**96,83% (95%-KI: 89,00 – 99,61)**, GRADE +++O. Interpretation: Von 1.000 Patienten mit PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* werden 968 korrekt als GU erkannt.
Spezifität	**91,49% (95%-KI: 79,62 – 97,63)**, GRADE +++O. Interpretation: Von 1.000 Patienten mit negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* werden 915 korrekt als NGU erkannt.	**70,21% (95%-KI: 55,11 – 82,66)**, GRADE ++OO. Interpretation: Von 1.000 Patienten mit negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* werden 702 korrekt als NGU erkannt.
Richtige und falsche Diagnosen bei 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss mit einer Prävalenz der GU von 15% und der NGU von 85%.	• Richtig Positive: 93 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert. • Falsch Negative: 57 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert. • Richtig Negative: 778 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert. • Falsch Positive: 72 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert und mit Ceftriaxon behandelt.	• Richtig Positive: 145 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert. • Falsch Negative: 5 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert. • Richtig Negative: 597 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert. • Falsch Positive: 253 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert und mit Ceftriaxon behandelt.

Erklärungen: [1] Purulent bedeutet gelblich-grünlicher Ausfluss; [2] mukopurulent bedeutet weißlich-undurchsichtiger Ausfluss; [3] mukoid bedeutet wässrig-klarer Ausfluss.

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.12	Bei Vorliegen von urethralem Ausfluss **kann** zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU zudem eine mikroskopische Beurteilung des urethralen Abstrichs nach Methylenblau- oder Gramfärbung **erwogen werden**.	**0**
	GRADE (++OO) – (+++O), 6 diagnostische Studien[99,101,163-166], Konsens (79%)	

Eine weitere kostengünstige Untersuchung, die unmittelbar verfügbare Ergebnisse liefert, ist die mikroskopische Beurteilung eines urethralen Ausstrichs nach Methylenblaufärbung beziehungsweise Gramfärbung. Hierbei erfolgt die Klassifikation einer Urethritis anhand der Identifikation von intraleukozytären Diplokokken, das heißt, aufgrund des mikroskopischen Direktnachweises von *N. gonorrhoeae* im Präparat des Ausstrichs. Es wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche sechs Studien identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit dieser Klassifikation untersucht

wurde.[99,101,163-166] In der Auswertung der Studiendaten zeigte sich die in **Tabelle 8** dargestellte diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Untersuchung auf intraleukozytäre Diplokokken. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.1.2**.

Tabelle 8: Diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Untersuchung eines urethralen Ausstrichs zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis

Untersuchung	Mikroskopische Untersuchung eines urethralen Ausstrichs nach Färbung mit Methylenblau oder nach Gram, Klassifikation anhand der Identifikation von intraleukozytären Diplokokken: • Intraleukozytäre Diplokokken identifiziert = GU • Keine intraleukozytären Diplokokken identifiziert = NGU
Sensitivität	**83,0% (95%-KI: 75,1 – 88,7)**, GRADE ++OO. Interpretation: Von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* werden 830 korrekt als GU erkannt.
Spezifität	**98,4% (95%-KI: 92,2– 99,7)**, GRADE +++O. Interpretation: Von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* werden 984 korrekt als NGU erkannt.
Richtige und falsche Diagnosen bei 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss mit einer Prävalenz der GU von 15% und der NGU von 85%.	• Richtig Positive: 124 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert. • Falsch Negative: 26 von 1.000 sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert. • Richtig Negative: 836 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert. • Falsch Positive: 14 von 1.000 sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert und mit Ceftriaxon behandelt.

Es zeigt sich eine hohe Sensitivität bei sehr hoher Spezifität der mikroskopischen Untersuchung des urethralen Ausstrichs auf intraleukozytäre Diplokokken nach Methylenblaufärbung beziehungsweise Gramfärbung. Die diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Beurteilung ist insgesamt besser als die der alleinigen klinischen Inspektion zu beurteilen und eine Klassifikation der Urethritis als GU oder NGU basierend auf der mikroskopischen Untersuchung würde zu einer reduzierten Anzahl falsch behandelter Patienten* führen, insbesondere auch zu einer Reduktion der Übertherapie mit Ceftriaxon. Zugleich handelt es sich um ein kostengünstiges Verfahren, das unmittelbar verfügbare Ergebnisse liefert.

Einschränkend ist festzustellen, dass es sich um ein Verfahren handelt, das in vielen Arztpraxen nicht verfügbar ist und daher im niedergelassenen Setting meist nicht durchgeführt wird. Zudem erfordert die korrekte Durchführung eine gewisse Routine und muss von den Anwender*innen zunächst erlernt werden, um die hier dargestellten diagnostischen Genauigkeitsmaße zu erzielen. Aufgrund der oft mangelnden Verfügbarkeit und Umsetzbarkeit im klinischen Alltag hat sich die Leitlinienkommission trotz des diagnostischen Nutzens für eine offene Empfehlung zur Durchführung der Mikroskopie eines urethralen Ausstrichs entschieden.

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.13	Bei akuter Urethritis **soll** die klinische Verdachtsdiagnose einer GU gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: • Purulenter (gelblich-grünlicher) urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht **oder** • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit Nachweis von intraleukozytären Diplokokken GRADE (++OO) – (+++O), 7 diagnostische Studien[99,101,162-166], Konsens (80%)	↑↑

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.14	Bei akuter Urethritis **soll** die klinische Verdachtsdiagnose einer NGU gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: • Mukoider (wässrig-klarer) oder mukopurulenter (weißlich-undurchsichtiger), d.h. nicht-eitriger, urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht **oder** • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber kein Nachweis von intraleukozytären Diplokokken **oder** • Kein Ausfluss erkennbar, aber sonstige klinische Anzeichen (z.B. Erythem des Meatus urethrae externus) und/oder subjektive Symptome einer Urethritis (z.B. Dysurie, Algurie, Juckreiz der distalen Urethra) Evidenzbasiert: Inspektion und Mikroskopie bei Ausfluss, GRADE (++OO) – (+++O), 7 diagnostische Studien[99,101,162-166]; Konsensbasiert: Beurteilung als NGU bei fehlendem Ausfluss; Konsens (87%)	↑↑

Die oben beschriebenen Daten aus der systematischen Literaturrecherche zeigen, dass die Inspektion des urethralen Ausflusses eine wichtige Grundlage zur initialen Klassifikation einer Urethritis als GU oder NGU und für die Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie darstellt. Die Leitliniengruppe hat sich aus Gründen der Förderung eines *Antibiotic Stewardship*-Ansatzes dafür entschieden, die „spezifischere“ Gruppierung zu empfehlen, das heißt, zu empfehlen, eine Urethritis mit purulentem Ausfluss als GU und eine Urethritis mit mukopurulentem oder mukoidem Ausfluss als NGU zu klassifizieren. Die Mikroskopie des Ausflusses mit der Frage nach dem Vorliegen intraleukozytärer Diplokokken als Direktnachweis von *N. gonorrhoeae* ermöglicht eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, ist aber nicht immer verfügbar und praktikabel. Wenn kein Ausfluss erkennbar ist und keine spezifischen anamnestischen Hinweise auf einen Auslöser (zum Beispiel bei einem*einer Sexpartner*in nachgewiesener Auslöser) bestehen, soll eine Urethritis nach Meinung der Leitlinienkommission zunächst als NGU klassifiziert werden.

5.2 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.15	Bei einer von urethralem Ausfluss begleiteten Urethritis **soll** ein meataler / urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* erfolgen.	↑↑
	Sensitivität und Spezifität: GRADE (+++O), 11 diagnostische Studien[101,163,165-173], Konsens (77%)	

Die mikrobiologische Kultur eines urethralen Abstrichs gehörte vor der Einführung kommerzieller Nukleinsäureamplifikationstestungs (NAT)-Verfahren zum Goldstandard der Diagnostik bei Verdacht auf eine Infektion mit *N. gonorrhoeae*. Mit der breiten Verfügbarkeit der sensitiven NAT-Verfahren im Rahmen der Labordiagnostik ist die mikrobiologische Kultur oft nicht mehr Teil der Standarddiagnostik bei Urethritis. Während die molekularbiologische Diagnostik bei Gonokokken jedoch nur eingeschränkt Aussagen über die antimikrobielle Suszeptibilität des Isolats ermöglicht (siehe **Kapitel 5.4**), ist bei mikrobiologisch-kultureller Anzucht eine breite und phänotypische Resistenzdiagnostik möglich.

Der mikrobiologisch-kulturelle Nachweis von *N. gonorrhoeae*, ergänzend zum labordiagnostischen Nachweis mittels NAT-Verfahren, ist daher auch zum aktuellen Zeitpunkt von Bedeutung, sowohl, um die individuelle Behandlung bei initialem Therapieversagen zu planen, als auch, um das bundesweite Monitoring von antimikrobiellen Resistenzen von *N. gonorrhoeae* zu stärken.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden elf Studien identifiziert, in denen die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik mittels einer mikrobiologischen Kultur von einem urethralen Abstrich mit einer entsprechenden NAT-Diagnostik verglichen wurde.[101,163,165-173] Eine detaillierte Beschreibung der Studiencharakteristika und der Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.4**. Es zeigte sich im Vergleich zur NAT-Diagnostik eine Sensitivität der mikrobiologischen Kultur von 86,5% (95%-KI: 77,2 – 92,4), GRADE +++O, und eine Spezifität von 99,3% (95%-KI: 97,2 – 99,8), GRADE +++O. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass es sich bei *N. gonorrhoeae* um relativ umweltempfindliche Bakterien handelt. Zur mikrobiologischen Anzucht muss eine möglichst kurze Transportdauer in den korrekten Transportmedien berücksichtigt werden, andernfalls gelingt der mikrobiologische Nachweis in einem geringeren Anteil der Proben.

Auf einer epidemiologischen Ebene ist für die Beurteilung der zu erwartenden Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen die regionale Resistenzlage und ihre Dynamik entscheidend. In Deutschland erfolgt die Antibiotika-Resistenzsurveillance von *N. gonorrhoeae* in Kooperation des Robert Koch-Instituts (RKI), des Konsiliarlabors für Gonokokken und einem deutschlandweiten Labornetzwerk. Seit Januar 2021 wird die probenbasierte, phänotypische und genotypische Resistenzsurveillance zusammen mit der Meldepflicht für Nachweise von *N. gonorrhoeae* nach §7.3 des Infektionsschutzgesetzes unter dem Namen Go-Surv-AMR als Amtsaufgabe des RKI durchgeführt.[174]

Vor dem Hintergrund der zunehmend problematischen Resistenzlage von *N. gonorrhoeae* und weltweit zunehmenden Fällen von ‚*extensively drug resistant*‘ (XDR) *N. gonorrhoeae*-Isolaten, einschließlich Resistenzen gegenüber Ceftriaxon, ist die Anlage einer mikrobiologischen Kultur in Ergänzung zur Diagnostik mittels NAT auch auf der individuellen Ebene wichtig. Wenn vor Erhalt eines Resistogramms noch keine Behandlung erfolgte, kann die individuelle Behandlung mit einem möglichst engen antimikrobiellen Spektrum entlang der Ergebnisse der Resistenztestung erfolgen. Im Fall eines initialen Therapieversagens kann die weitere Behandlung ebenfalls resistogrammgesteuert erfolgen.

5.3 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
5.16	Unabhängig von der initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU **soll** zusätzlich eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* erfolgen.	↑↑
	Epidemiologische Relevanz von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*: GRADE (++OO), siehe Kapitel 4.3.1; Sensitivität und Spezifität von Erststrahlurin: GRADE (+++O), 10 diagnostische Studien[171,175-183]; starker Konsens (100%)	
5.17	Zusätzlich **sollte** eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf *M. genitalium* erfolgen.	↑
	Epidemiologische Relevanz von *M. genitalium*: GRADE (+OOO) – (++OO), siehe Kapitel 4.3.1; Sensitivität und Spezifität von Erststrahlurin: GRADE (++++), 2 diagnostische Studien[52,184]; starker Konsens (100%)	

Die oben beschriebene initiale klinische Klassifikation der Urethritis als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis dient ausschließlich der Auswahl einer initialen empirischen antibiotischen Behandlung. Die klinische Verdachtsdiagnose einer GU schließt das Vorliegen von Koinfektionen mit anderen Erregern ebenso wenig aus wie die klinische Verdachtsdiagnose einer NGU das Vorliegen einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* sicher ausschließt. Daher ist nach Ansicht der Leitlinienkommission zusätzlich zur initialen klinischen Klassifikation der Urethritis eine weitere Diagnostik zur sicheren Erregeridentifikation erforderlich.

Entlang der zu erwartenden relativen Häufigkeit des Erregernachweises bei symptomatischer Urethritis beziehungsweise bei NGU stellen *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* die relevantesten Erreger dar, siehe **Kapitel 4.3.1.** Einige weitere, häufig nachgewiesene Bakterien sind hinsichtlich ihrer Relevanz als Auslöser für Urethritisbeschwerden individuell zu betrachten (*U. urealyticum*) oder spielen in der Regel keine Rolle (*U. parvum*, *M. hominis*). Andere Erreger sind bei Männern* mit Symptomen einer Urethritis seltener nachzuweisen (*Haemophilus* ssp., *T. vaginalis*, *Candida* ssp., *G. vaginalis*, *N. meningitidis*, *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, Herpes simplex Virus 1 und 2, Adenovirus). Eine detaillierte Aufstellung der systematisch erhobenen Daten zur Erregerepidemiologie findet sich in **Kapitel 4.3.1** beziehungsweise im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**. In Abwägung des Nutzens und der Kosten empfiehlt die Leitlinienkommission bei einer akuten Urethritis zunächst die NAT-Testung der epidemiologisch und klinisch relevanten Erreger; dies beinhaltet die Testung auf *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (starke Empfehlung) und gegebenenfalls *M. genitalium* (bedingte Empfehlung). Die Testung weiterer Erreger ist insbesondere in gesonderten Situationen empfohlen, zum Beispiel bei fehlendem Erregernachweis nach der initialen Testung (siehe **Kapitel 5.5**) oder bei chronischen / rezidivierenden Beschwerden (siehe **Kapitel 5.6**).

Der Grund für die bedingte Empfehlung zur NAT-Testung auf *M. genitalium* (im Gegensatz zur starken Empfehlung für die NAT-Testung auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*) liegt in der teils kontrovers geführten Debatte um *M. genitalium*, unter anderem in Hinblick auf die Sinnhaftigkeit der unmittelbaren molekulardiagnostischen Untersuchung von Personen mit akuter Urethritis. Hintergrund der kontroversen Diskussionen ist einerseits die in Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für den Erwerb einer Infektion epidemiologisch weite Verbreitung von *M. genitalium*-Infektionen,[22] die oft asymptomatisch und teils selbstlimitierend verlaufen, und andererseits die im Gegensatz zu *C. trachomatis*-Infektionen ausgesprochen schwierige Behandlungssituation aufgrund der problematischen Resistenzlage.[26,27,185,186] In einer großen deutschlandweiten Screeningstudie unter MSM wiesen 17% der Untersuchten eine Infektion mit *M. genitalium* an mindestens einer anatomischen Lokalisation auf.[22] Ein systematischer Review, in dem die Prävalenz von *M. genitalium* unter PrEP-nutzenden Personen

untersucht wurde, kommt in einer Auswertung von 12 Studien zu einer Punkt-Prävalenz von 16,7% (95%-KI: 13,6 – 20,3%).[187] In einer belgischen PrEP-Kohorte zeigte sich eine Spontanheilung asymptomatischer *M. genitalium*-Infektionen bei 47% der Untersuchten innerhalb von drei Monaten.[188] In anderen Studien variierte die Dauer bis zur Spontanheilung bei 50% der Personen mit *M. genitalium*-Nachweis von 3,5 bis 15 Monaten, wobei die breite Spanne durch Faktoren wie die Sensitivität der Testung und abweichende Reinfektionsraten in den verschiedenen Studien erklärbar ist.[189]

Zur molekulargenetischen Diagnostik von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* bei Verdacht auf eine entsprechende urethrale Infektion können sowohl meatale / urethrale Abstriche als auch Erststrahlurin verwendet werden.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden sieben diagnostische Studien identifiziert,[171,175-180] in denen der Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels NAT im Erststrahlurin mit dem Nachweis im Meatal- oder Urethralabstrich verglichen wurde, sowie acht Studien, in denen der Nachweis von *C. trachomatis* mittels NAT im Urin mit dem Nachweis durch eine NAT im Meatal-/Urethralabstrich verglichen wurde.[175-178,180-183] In zwei weiteren Studien wurde die diagnostische Genauigkeit des Nachweises von *M. genitalium* im Erststrahlurin mittels NAT mit dem Nachweis in einem urethralen Abstrich verglichen.[52,184] Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und der Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.2**.

Es zeigte sich bei Patienten mit symptomatischer Urethritis für alle oben genannten Erreger eine gute (>85%) bis sehr gute (>95%) Sensitivität und eine durchwegs sehr gute Spezifität (>98,5%) der NAT-Diagnostik aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAT-Diagnostik aus einem urethralen Abstrich [GRADE (+++O) – (++++)]. Eine Übersicht über die Daten zur Sensitivität und Spezifität der Diagnostik mittels Erststrahlurin für *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* findet sich in **Tabelle 9**.

Tabelle 9: Diagnostische Genauigkeit der NAT-Diagnostik aus Erststrahlurin für *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* (Referenz: NAT-Diagnostik aus einem urethralen Abstrich oder kombinierter Referenztest).

Erreger	*N. gonorrhoeae*	*C. trachomatis*	*M. genitalium*
Sensitivität	97,5% (95%-KI: 89,4 – 99,4), 7 Studien, *n*=2.817, GRADE +++O	93,8% (95%-KI: 85,0 – 97,6), 8 Studien, *n*=2.904, GRADE +++O	88,9% (95%-KI: 82,0 – 93,3), 2 Studien, *n*=963, GRADE ++++
Spezifität	99,2% (95%-KI: 97,8 – 99,7), 7 Studien, *n*=2.817, GRADE ++++	98,7% (95%-KI: 96,9 – 99,5), 8 Studien, *n*=2.904, GRADE ++++	98,9% (95%-KI: 97,9 – 99,4), 2 Studien, *n*=963, GRADE ++++

In Anbetracht der vergleichbaren diagnostischen Eigenschaften der NAT-Diagnostik aus Erststrahlurin und der NAT-Diagnostik aus einem urethralen oder meatalen Abstrich können beide Techniken der Probengewinnung zur Diagnostik angewandt werden. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine urethrale Abstrichentnahme oftmals als schmerzhaft empfunden wird. Einer Diagnostik mittels Erststrahlurin kann somit der Vorzug gegeben werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass vor Probengewinnung mittels Erststrahlurin eine mindestens zweistündige Miktionskarenz erfolgt sein muss.

Eine Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit von meatalen Abstrichen im Vergleich zu urethralen Abstrichen war nicht Teil der systematischen Literaturrecherche dieser Leitlinie. Es liegen jedoch mehrere klinische Studien vor, die nahelegen, dass die Sensitivität eines meatalen Abstrichs für den Nachweis von *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* oder *M. genitalium* vergleichbar mit der eines urethralen Abstrichs beziehungsweise Erststrahlurins ist.[190-192]

5.4 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.18	Wenn Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen bestehen, **kann** eine molekulardiagnostische Testung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin **erwogen werden**.	**0**
	GRADE (++OO); 2 diagnostische Studien[193,194]; Konsens (93%)	

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der Literatur wurden zwei Studien identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit der molekulardiagnostischen Testung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzmarker gegenüber dem Antibiotikum Ciprofloxacin untersucht wurden.[193,194] Die Identifikation einer Genmutation im gyrA-Gen galt in den identifizierten Studien als Marker für eine Resistenz gegen Ciprofloxacin, in der Regel handelt es sich dabei um eine Wildtyptestung. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und –Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.3**. Im Vergleich zur mikrobiologischen, phänotypischen Resistenztestung ergab sich aus der Analyse der Studiendaten für die molekulardiagnostische Testung auf Resistenzmarker gegen Ciprofloxacin eine sehr gute Sensitivität von 98,2% (95%-KI: 75,2–99,9), GRADE ++OO und eine gute Spezifität von 93,2% (95%-KI: 59,6–99,2), GRADE ++OO. Trotz dieser positiven Daten zur diagnostischen Genauigkeit der molekulardiagnostischen Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* auf Ciprofloxacinresistenzen empfiehlt die Leitlinienkommission, die Resistenztestung nur bei Kontraindikationen gegen Cephalosporinen durchzuführen, da Ciprofloxacin aufgrund des Profils unerwünschter Wirkungen und des entsprechenden Rote-Hand-Briefs zu Fluochinolonen[195] nur bei Fehlen therapeutischer Alternativen eingesetzt werden sollte.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.19	Wenn eine NAT auf *M. genitalium* durchgeführt wird, **sollte** begleitend eine molekulardiagnostische Testung von *M. genitalium* auf Resistenzmarker gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen erfolgen.	↑
	Evidenzbasiert: Resistenzmarker gegen Makrolide, GRADE (++OO); 4 diagnostische Studien[25,82,196,197]; konsensbasiert: Resistenzmarker gegen Fluorchinolone; starker Konsens (100%)	

Bei *M. genitalium* handelt es sich um einen bakteriellen Erreger, der aufgrund zunehmender Resistenzen gegen Makrolidantibiotika und Fluorchinolone schwierig zu behandeln ist. Daten zur Resistenzlage in Deutschland sind limitiert; in einer Studie unter *M. genitalium*-positiven MSM zeigten sich Makrolidresistenz-assoziierte Mutationen (MRAM) und Fluorchinolonresistenz-assoziierte Mutationen (QRAM) in 79,9% beziehungsweise 13,0%.[198] Zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf den internationalen Kontext kommt auf der Grundlage weniger Studien, die diese Endpunkte berichteten, ein systematischer Review: unter PrEP-nutzenden Personen mit Nachweis von *M. genitalium* wiesen 82,6% (95%-KI: 70,1 – 90,6%) der Isolate MRAM auf und 14,3% (95%-KI: 1,8 – 42,8%) QRAM.[187]

In aktuellen internationalen Leitlinien wird eine „Resistenz-gesteuerte antimikrobielle Therapie“ (*resistance-guided antimicrobial therapy*) unter sequenzieller Anwendung von Doxycyclin und Azithromycin oder Moxifloxacin empfohlen, die eine molekulardiagnostische Resistenztestung voraussetzt.[155,199,200] Hierbei wird in der Regel zunächst mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage und dann, je nach Ergebnissen der molekulardiagnostischen Resistenztestung, entweder eine Behandlung mit Azithromycin oder mit Moxifloxacin empfohlen.[155,199,200]

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der Literatur wurden vier den Einschlusskriterien entsprechende Studien identifiziert, in denen die molekulargenetische Testung auf die Resistenz von *M.*

genitalium gegen Makrolide untersucht wurde.[25,82,196,197] Es wurden keine Studien identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit der Resistenztestung gegen Fluorchinolone in einer ausreichend großen Kohorte untersuchten. Als molekulardiagnostischer Resistenzmarker für die Resistenz gegen Makrolide wurde in den vier genannten Studien der Nachweis einer Genmutation in der 23s-rRNA gegen Makrolide gewertet, während die klinische Heilung nach Therapie mit Makroliden als Referenztest galt. In allen vier Studien wurde hierfür Azithromycin verwendet. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.3**. In der Analyse der Studienergebnisse (Sensitivitätsanalyse)[196,197] ergab sich für die molekulardiagnostische Testung auf Makrolidresistenzen eine Sensitivität von 80,4% (95%-KI: 66,5 – 89,5), GRADE ++OO, und eine Spezifität von 79,1% (95%-KI: 62,5 –89,6), GRADE ++OO.

Aufgrund der guten diagnostischen Eigenschaften der molekulardiagnostischen Resistenztestung auf Makrolide empfiehlt die Leitlinienkommission, bei Testung auf das Vorliegen von *M. genitalium* zusätzlich auch eine molekulardiagnostische Resistenztestung durchzuführen (bedingte Empfehlung). Die Bedingtheit der Empfehlung ergibt sich aus der in Deutschland aktuell noch nicht flächendeckenden Verfügbarkeit der Resistenztestung.

5.5 Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.20	Wenn die initiale Erregerdiagnostik (NAT auf *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, ggf. *M. genitalium*) keine positiven Befunde erbrachte und trotz einer empirischen antibiotischen Therapie Symptome oder klinische Anzeichen der Urethritis fortbestehen, **sollte** zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden: • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritanzien, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf *M. genitalium*, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf *U. urealyticum* • Durchführung einer NAT auf *T. vaginalis* • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: *Haemophilus* ssp., *Escherichia coli*, sonstige *Enterobacteriaceae*, *N. meningitidis*) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: *Candida* ssp.) Evidenzbasiert: Epidemiologische Relevanz von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, *Haemophilus* ssp., *Escherichia coli*, sonstige *Enterobacteriaceae*, *N. meningitidis*, *Candida* ssp.: GRADE (+OOO) – (+++O), siehe Kapitel 4.1; konsensbasiert: nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)	↑

Bei fehlendem Erregernachweis im Rahmen der oben empfohlenen initialen Diagnostik sollten nach Ansicht der Leitlinienkommission nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis sowie weitere Erreger entlang der Ergebnisse des systematischen Reviews zur Erregerepidemiologie (siehe **Kapitel 4.3**; **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**) bei der vertiefenden Diagnostik berücksichtigt werden (siehe Empfehlung 5.20).

5.6 Weiterführende Diagnostik bei chronischer oder rezidivierender Urethritis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.21	Wenn die subjektiven Symptome und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie oder bei bisher fehlendem Erregernachweis fortbestehen, **sollte** zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden: • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf die Partner*innentherapie und auf eine mögliche Reinfektion • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritanzien, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* einschließlich einer Differenzierung der Serovare (L1 – L3), möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf *M. genitalium*, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf *U. urealyticum* • Durchführung einer NAT auf *T. vaginalis* • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: *Haemophilus* ssp., *Escherichia coli*, sonstige *Enterobacteriaceae*, *N. meningitidis*) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: *Candida* ssp.) • NAT auf HSV 1 / 2 • Mikrobiologische Erregeranzucht und Resistenztestung sowie NAT auf die oben genannten Erreger aus dem Ejakulat • Ausschluss urologischer Differenzialdiagnosen • Ausschluss orthopädischer und neurologischer Differenzialdiagnosen • Reevaluation der klinischen Relevanz bereits nachgewiesener weiterer Erreger, z.B.: *M. hominis*, *U. parvum* Evidenzbasiert: Epidemiologische Relevanz von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, *Haemophilus* ssp., *Escherichia coli*, sonstige *Enterobacteriaceae*, *N. meningitidis*, *Candida* ssp., HSV 1/2, *M. hominis*, *U. parvum*: GRADE (+OOO) – (+++O), siehe Kapitel 4.1; Konsensbasiert: Reinfektion, nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)	↑

Bei länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie oder bei bisher fehlendem Erregernachweis fortbestehenden Symptomen und / oder klinischen Anzeichen einer Urethritis sollten nach Ansicht der Leitlinienkommission Reinfektionen ausgeschlossen und erneut nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis berücksichtigt werden. Hierzu gehört auch der Ausschluss urologischer, orthopädischer und neurologischer Differenzialdiagnosen. Darüber hinaus sollten entlang der Ergebnisse des systematischen Reviews zur Erregerepidemiologie (siehe **Kapitel 4.3**; **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**) weitere bakterielle und nicht-bakterielle Erreger bei der Diagnostik berücksichtigt werden (siehe Empfehlung 5.21).

5.7 Point of Care-Diagnostik

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.22	Zum gegenwärtigen Zeitpunkt **kann** keine Empfehlung für die Durchführung einer antigenbasierten Point of Care-Diagnostik zum Erregernachweis bei akuter Urethritis ausgesprochen werden.	**0**
	C. trachomatis: keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität der Daten, entsprechend keine GRADE-Bewertung; 3 diagnostische Studien[201-203]; *N. gonorrhoeae*: keine Daten identifiziert; starker Konsens (100%).	

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde nach Daten zur diagnostischen Genauigkeit der Point of Care (PoC)-Diagnostik von urethralen Infektionen mit *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* gesucht. Als PoC-Diagnostik wurden zu diesem Zweck antigenbasierte Schnelltests definiert, deren Ergebnisse in weniger als 30 Minuten verfügbar sind. NAT-Verfahren wurden hier nicht eingeschlossen.

Es wurden drei Studien zum Nachweis von *C. trachomatis* identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit eines antigenbasierten Testverfahrens im Vergleich zur NAT auf *C. trachomatis* im Erststrahlurin oder Urethralabstrich untersucht wurde. Hiervon verwandten zwei Studien direkt fluoreszierende Antikörper,[201,202] in einer Studie wurde ein Urinteststreifen untersucht.[203] Aufgrund der unterschiedlichen Techniken und einer sehr heterogenen Datenlage war eine sinnvolle Metaanalyse der Daten nicht möglich – in Hinblick auf die Sensitivität reichte die Spanne der Daten aus den Einzelstudien von 9% bis 100%. Angesichts dieser unsicheren Genauigkeitsmaße und bei unzureichender Datenlage auf dem Markt verfügbarer Produkte kann nach Ansicht der Leitlinienkommission zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung für den Einsatz antigenbasierter Schnelltests für die urethrale Diagnostik auf *C. trachomatis* ausgesprochen werden. Es wurden keine Studien identifiziert, in denen antigenbasierte Schnelltests zum Nachweis von *N. gonorrhoeae* evaluiert wurden.

Detaillierte Angaben zu den Studiencharakteristika und Ergebnissen finden sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.5**.

6 Therapie der Urethritis

6.1 Allgemeine Hinweise zu den therapeutischen Empfehlungen

In den systematischen Recherchen wurden keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben. Dennoch adressiert die Leitliniengruppe mit den ausgesprochenen Empfehlungen auch Personen mit Neophallus/Neopenis.

6.1.1 Dosierungsempfehlungen und Off-label-Anwendungen

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen für die Dosierung antimikrobieller Substanzen entsprechen überwiegend den Dosierungen, die in den im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten klinischen Studien zur Therapie der symptomatischen Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen untersucht wurden. In einigen Fällen basieren Dosierungsempfehlungen zudem auf der Expert*innenmeinung der Mitglieder der Leitlinienkommission. Aus diesem Grunde bestehen mitunter Abweichungen der in dieser Leitlinie empfohlenen und der laut den Fachinformationen zugelassenen Indikationen oder für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierung. Wenn eine Empfehlung eine nicht zugelassene Indikation und/oder Dosierung beinhaltet, ist dies nach bestem Wissen der Autor*innen mittels Fußnote als off-label-Anwendung gekennzeichnet. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin beziehungsweise dem verordnenden Arzt (siehe auch detaillierte Informationen im Abschnitt „Besondere Hinweise / Disclaimer“).

6.1.2 Dosisanpassung bei Personen unter 18 Jahren, entsprechend des Körpergewichts und bei Komorbidität

Im überwiegenden Anteil der identifizierten Studien zur Behandlung der symptomatischen Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen wurden Personen ab 18 Jahren eingeschlossen, siehe **Evidenzbericht, Kapitel 4.1.8**. Aussagen über die Effektivität und insbesondere die Sicherheit der therapeutischen Interventionen und ihrer Dosierungen lassen sich somit nicht ohne weiteres auf Minderjährige übertragen. Daher ist für die Behandlung von Patienten* unter 18 Jahren jeweils individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Körpergewichts oder bei Komorbiditäten. Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren (siehe auch detaillierte Informationen im Abschnitt „Besondere Hinweise / Disclaimer“).

6.2 Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Vor dem Hintergrund zunehmender antimikrobieller Resistenzen der potenziell relevanten Pathogene wird vermehrt die Frage aufgeworfen, ob eine empirische antibiotische Therapie der Urethritis, noch vor Erhalt eines Erregernachweises, sinnvoll ist.[204] Internationale Leitlinien und Reviews zur Urethritis bei Männern empfehlen jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt im Allgemeinen eine unmittelbare empirische antibiotische Therapie, basierend auf der Unterscheidung der GU und NGU.[16,154,155,205-207]

Die Rationale für die Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie ist

(1) die rasch zu erwartende Erleichterung der Symptome bei adäquater antibiotischer Behandlung,
(2) die Reduktion von Komplikationen persistierender urethraler Infektionen (zum Beispiel Prostatitis, Epididymitis, reaktive Arthritis, Sepsis) und
(3) eine Reduktion der weiteren Transmission der Infektion und somit die Unterbrechung von Infektionsketten.

Zur Reduktion der Symptomlast durch eine adäquate antibiotische Therapie liegen vielfältige Daten vor, die im Rahmen der folgenden Kapitel zur Therapie der Urethritiden ausführlich dargestellt werden. Es liegen nach Wissen der Leitlinienkommission jedoch keine reliablen Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor, die den Nutzen einer sofortigen empirischen Therapie in Hinblick auf eine Reduktion der Rate an Komplikationen und auf eine Reduktion der weiteren Transmission mit empirischen Daten und einer Schätzung für die jeweilige Effektstärke untermauern. Beide Aspekte stellen aber aus Sicht der Leitlinienkommission neben der Symptomreduktion plausible Argumente dar, die den potenziellen Nutzen einer empirischen antibiotischen Therapie stützen.

In einer Auswertung von Behandlungsdaten aus STI-Kliniken in den USA zeigte sich, dass das Vorliegen von urethralem Ausfluss und die Angabe von Dysurie statistisch signifikant mit der Initiierung einer adäquaten empirischen Behandlung einer GU assoziiert waren (adjustiertes RR: 4,51 (95%-KI: 4,12 – 4,88) für Ausfluss, 2,52 (95%-KI: 2,31 – 2,75) für Dysurie).[208] In einer retrospektiven Auswertung einer pädiatrischen Patientenpopulation mit genitalen Symptomen zeigte sich für die Durchführung einer gegen *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* gerichteten kombinierten empirischen antibiotischen Behandlung eine Sensitivität, das heißt, eine korrekte Verordnung von Antibiotika, wenn im Verlauf mindestens einer der zwei Keime nachgewiesen werden konnte, von 77% (95%-KI: 56 – 91%).[209] Andererseits zeigte sich in einem im Jahr 2023 publizierten Scoping-Review eine erhebliche Schwankungsbreite für den positiven prädiktiven Wert, das heißt, den Anteil an Patient*innen mit positivem Erregernachweis nach Initiierung einer empirischen antibiotischen Behandlung, mit einer Spanne von 13,9% bis 46,1%.[210] Unter Berücksichtigung ausschließlich der Studien, in denen fast nur Männer (<1% Frauen) eingeschlossen wurden, zeigten sich insgesamt bessere positive prädiktive Werte der empirischen antibiotischen Behandlung, mit eine Spanne von 31,4% bis 46,1%.[210]

Insgesamt ist die Studienlage zu dieser Fragestellung eingeschränkt, und es gibt einerseits Hinweise, dass die empirische antibiotische Behandlung von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Verdacht auf Urethritis zu einer Überversorgung und andererseits die Verzögerung der antibiotischen Behandlung zu einer Unterversorgung führen könnte.

Vor dem Hintergrund der unklaren Datenlage hat sich die Leitlinienkommission für die Empfehlung einer individuellen Entscheidung unter Zuhilfenahme von Entscheidungskriterien entschieden:

Konsensbasierte Empfehlung		
6.23	Die Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt eines Erregernachweises **soll** individuell geprüft werden. Dabei dienen die folgenden Kriterien zur Entscheidungsfindung: <u>Für eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel</u>: • Deutlich objektivierbare Symptomatik (z.B. purulenter Ausfluss) • Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden • Praktikabilität, Patient* für Follow-up nicht verfügbar • Hohes Risiko einer weiteren Transmission • Klarer zeitlicher Zusammenhang mit einer sexuellen Exposition • Mitbehandlung im Sinne einer Partner*innentherapie gemäß der erregerspezifischen Leitlinien <u>Gegen eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel</u>: • Keine objektivierbare Symptomatik • Lange bestehende Symptomatik • Geringer Leidensdruck, geringe subjektive Beschwerden • Kürzlich erfolgte antibiotische Vorbehandlung(en) aufgrund des gleichen Symptomkomplexes	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Das Kriterium einer deutlichen objektivierbaren Symptomatik basiert einerseits auf den Daten aus der oben genannten Studie, die gezeigt hat, dass das Vorliegen von urethralem Ausfluss und Dysurie statistisch signifikante Prädiktoren für die Angemessenheit einer empirischen antibiotischen Therapie darstellen,[208] und folgt andererseits der Rationale, dass das deutliche Vorliegen von Ausfluss eine klinische und mikroskopische Differenzierung von GU und NGU erleichtert, und somit die Wahl einer adäquaten antibiotischen Behandlung ermöglicht.

Die Reduktion der Morbidität bei hohem subjektiven Leidensdruck stellt ein weiteres wichtiges Kriterium für die Anwendung einer empirischen Antibiotikatherapie dar.

Darüber hinaus spielen pragmatische Überlegungen eine Rolle, etwa die Praktikabilität. Wenn eine Wiedervorstellung nicht oder nicht zeitgerecht möglich wäre, spricht dies ebenso für die Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie, wie das Risiko der weiteren Transmission, zum Beispiel, wenn die sozioökonomische Situation eine Pausierung der Berufstätigkeit für Sexarbeiter* unmöglich macht.

Auch ein sexueller Kontakt mit einer Person mit nachgewiesener Infektion stellt bei korrespondierender Symptomatik ein Argument für die Durchführung einer empirische Behandlung im Sinne einer Partner*innentherapie gemäß der bestehenden Erreger-spezifischen Leitlinien[211,212] dar.

Ein wichtiges Kriterium, das gegen eine empirische antibiotische Therapie spricht, ist eine lange bestehende Symptomatik mit einer oder mehreren bereits erfolgten antibiotischen Vortherapien aufgrund des gleichen Symptomenkomplexes (siehe auch **Empfehlung 6.24**). In diesen Fällen ist eine umfassendere Diagnostik vor Einleitung einer Therapie erforderlich (siehe auch **Kapitel 5.6**).

Konsensbasierte Empfehlung		
6.24	Bei chronischer Urethritis **soll keine** empirische antibiotische Behandlung erfolgen.	↓↓
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Bei Personen mit chronischer Urethritis, d.h. bei Fortbestehen von Symptomen und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis für mehr als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie (siehe **Kapitel 4.5**), soll nach Ansicht der Leitlinienkommission die weitere Behandlung erst nach einer ausgiebigen Diagnostik und Erregernachweis erfolgen (siehe **Kapitel 5.6**). Die Rationale hierfür ist, dass sich die Ursachensuche diffiziler gestaltet und nach Erhalt eines Erregernachweises gegebenenfalls eine gezieltere und wirksamere Therapie durchgeführt werden kann.

Konsensbasierte Empfehlungen		
6.25	Wenn zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung keine empirische antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, **soll** die antibiotische Behandlung möglichst zeitnah nach Erhalt eines Erregernachweises entsprechend den unten empfohlenen erregerspezifischen Therapien erfolgen.	↑↑
6.26	Wenn zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung eine empirische antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, **soll** nach Erhalt eines Erregernachweises geprüft werden, ob die empirische antibiotische Behandlung alle identifizierten und als relevant erachteten Erreger entsprechend den unten empfohlenen erregerspezifischen Therapien abgedeckt hat und eine eventuell erforderliche zusätzliche Behandlung möglichst zeitnah eingeleitet werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Nach Erhalt des Erregernachweises soll geprüft werden, ob eine etwaige empirische antibiotische Behandlung das tatsächlich nachgewiesene Erregerspektrum gemäß den in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen für die erregerspezifische Therapie abgedeckt hat oder ob eine zusätzliche Behandlung erforderlich ist. Eine erforderliche Behandlung soll zeitnah nach Erhalt des Erregernachweises erfolgen.

6.3 Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhoische Urethritis

Die folgenden Empfehlungen gelten für die empirische antibiotische Therapie nach der initialen Klassifikation einer Urethritis als gonorrhoische Urethritis (GU) gemäß den diagnostischen Empfehlungen dieser Leitlinie, noch vor Erhalt eines labordiagnostischen oder mikrobiologischen Erregernachweises. Empfehlungen zur Festlegung der Indikation zur Durchführung einer empirischen Behandlung finden sich im vorigen **Kapitel 0**.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.27	Bei klinischem Verdacht auf gonorrhoische Urethritis (GU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie **soll** eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen.[1]	↑↑
	Evidenzbasiert: Diagnostische Genauigkeit, GRADE (++OO) – (+++O), insges. 7 diagnostische Studien[99,101,162-166]; Ceftriaxon-Dosis 1.000 mg, GRADE (++OO) – (+++O), 1 RCT[213] (zusätzlich 1 rezent publizierte RCT[214]); konsensbasiert: Ceftriaxon-Dosis > 1.000 – 2.000 mg; starker Konsens (100%).	
6.28	Aufgrund des relevanten Risikos für eine Koinfektion bei GU **sollte** eine zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen.[2]	↑
	Prävalenz urethraler Koinfektion mit *C. trachomatis*: GRADE (++OO), 19 Studien[41,56,63,72,77,80,82-84,87,104,114-116,120,121,123-125]; Behandlung Koinfektion *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* mit Ceftriaxon + Doxycyclin: GRADE (++OO), 1 RCT[213]; Behandlung *C. trachomatis* mit Doxycyclin: GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; Konsens (81%).	
6.29	Auf die zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin **sollte verzichtet werden**, wenn sichergestellt ist, dass die Behandlung einer etwaigen Koinfektion im Rahmen einer zeitnahen Wiedervorstellung erfolgt.	↓
	Expert*innenkonsens; Konsens (81%).	
6.30	Bei GU und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin **kann** alternativ, wenn eine Wiedervorstellung nicht gesichert ist, eine kombinierte empirische Behandlung mit Ceftriaxon wie oben angegeben und Azithromycin p.o. nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) **erwogen werden**.[3]	**0**
	Azithromycin als Alternative zu Doxycyclin bei *C. trachomatis*: GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; bezüglich der Dosierung nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Berücksichtigung von *M. genitalium* sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Konsens (93%).	
6.31	Ist der Einsatz der oben genannten kombinierten empirischen Behandlung der GU oder der genannten Alternative aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, **soll** bei unkomplizierter Urethritis eine Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises erfolgen.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

[1]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Die Anwendung einer Dosis von Ceftriaxon > 1.000 mg wurde in kontrollierten Studien zur Behandlung der Urethritis nicht untersucht, ist jedoch für andere Indikationen evaluiert. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht unter 70 kg. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[3]Bei der Dosierungsangabe nach dem 4-Tage-Therapieschema handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die ausführliche Begründung und Rationale für die starke Empfehlung zum Einsatz von Ceftriaxon bei klinischem Verdacht auf gonorrhoische Urethritis (GU) mit Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie findet sich in anderen Kapiteln dieser Leitlinie:

- Diagnostische Genauigkeit der klinischen und/oder mikroskopischen Verdachtsdiagnose GU: **Kapitel 5.1**; detaillierte Studiencharakteristika / Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.1**.
- Antibiotische Behandlung bei nachgewiesener urethraler Infektion mit *N. gonorrhoeae*: **Kapitel 0**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.3**.

Zusätzlich sind bei Verdacht auf gonorrhoische Urethritis mit Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

Bei einer urethralen Infektion mit *N. gonorrhoeae* ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von urethralen Koinfektionen mit anderen bakteriellen Erregern hoch, so etwa *C. trachomatis* [21% (95%-KI: 17–26%), GRADE (++OO)] und *M. genitalium* [11% (95%-KI: 6–18%), GRADE (++OO)]; siehe **Kapitel 4.3.2**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**. Insbesondere aufgrund des hohen Risikos für eine etwaige urethrale Koinfektion mit *C. trachomatis* empfiehlt die Leitlinienkommission, diese im Rahmen der empirischen antibiotischen Therapie mit abzudecken, es sei denn, eine zeitnahe Wiedervorstellung des Patienten* zur Behandlung einer etwaigen Koinfektion ist sichergestellt.

Die ausführliche Begründung und Rationale für die Empfehlung zum Einsatz von Doxycyclin oder alternativ Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Behandlung etwaiger Koinfektionen mit *C. trachomatis* und/oder *M. genitalium* findet sich in **Kapitel 6.6** und **6.7**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.4** und **4.2.5**.

6.4 Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhoische Urethritis

Die folgenden Empfehlungen gelten für die empirische antibiotische Therapie nach der initialen Klassifikation einer Urethritis als nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) gemäß den diagnostischen Empfehlungen dieser Leitlinie, noch vor Erhalt eines labordiagnostischen oder mikrobiologischen Erregernachweises. Empfehlungen zur Festlegung der Indikation zur Durchführung einer empirischen Behandlung finden sich im **Kapitel 0**.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.32	Bei klinischem Verdacht auf nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie **soll** eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen.[1]	↑↑
	Diagnostische Genauigkeit, GRADE (++OO) – (+++O), insges. 7 diagnostische Studien[99,101,162-166]; Erreger-unabhängige Auswertung (NGU): GRADE (++OO) – (+++O), 2 RCTs[37,222]; Behandlung *C. trachomatis* mit Doxycyclin: GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; bezüglich der Therapie von *M. genitalium* sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Behandlung von *U. urealyticum* mit Doxycyclin: GRADE (++OO), 1 RCT[37]; starker Konsens (100%).	
6.33	Bei NGU und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin **sollte** alternativ, wenn eine Wiedervorstellung nicht gesichert ist, eine empirische Behandlung mit Azithromycin p.o. nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) erfolgen.[2]	↑
	Azithromycin als Alternative zu Doxycyclin: Erreger-unabhängige Auswertung (NGU): GRADE (++OO) – (+++O), 2 RCTs[37,222]; Behandlung *C. trachomatis* mit Azithromycin: GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; bezüglich der Dosierung nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Berücksichtigung von *M. genitalium* sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Behandlung von *U. urealyticum* mit Azithromycin: GRADE (++OO), 1 RCT[37] ; starker Konsens (100%)	
6.34	Ist der Einsatz der oben genannten empirischen Behandlung oder der genannten Alternative aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, **soll** bei unkomplizierter Urethritis eine Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises erfolgen.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

[1]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht unter 70 kg. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2]Bei der Dosierungsangabe nach dem 4-Tage-Therapieschema handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der klinischen und/oder mikroskopischen Verdachtsdiagnose einer nicht-gonorrhoischen Urethritis (NGU) im Sinne des Ausschlusses einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* finden sich in **Kapitel 5.1**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.1**.

Bei einer NGU finden sich als Auslöser am häufigsten Infektionen mit *C. trachomatis* [26% (95%-KI: 21–31%), GRADE (++OO)] und *M. genitalium* [17% (95%-KI: 11–26%), GRADE (+OOO)]. Ebenfalls häufig sind Nachweise von *U. urealyticum* [20% (95%-KI: 11–33%), GRADE (+OOO)], wobei die klinische Relevanz des Nachweises von *U. urealyticum* im Einzelfall zu prüfen ist. Weitere häufig nachgewiesene Erreger wie *M. hominis* und *U. parvum* haben in der Regel keine klinische Relevanz. Darüber hinaus gibt es einige weitere infektiöse Auslöser einer NGU, die jedoch jeweils mit einer geringen relativen

Häufigkeit nachweisbar sind. Ausführliche Darstellung der Erregerepidemiologie bei NGU siehe **Kapitel 4.3.1**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.3**.

Basierend auf den Erkenntnissen zur Erregerepidemiologie sind somit für die empirische Therapie der NGU primär Infektionen mit *C. trachomatis*, *M. genitalium* und, von eingeschränkter Relevanz, *U. urealyticum* zu berücksichtigen.

Sowohl zur Behandlung von *C. trachomatis* als auch *U. urealyticum* mit Behandlungsindikation gilt Doxycyclin als Mittel der Wahl (siehe **Kapitel 6.6** und **0**; detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.4** und **4.2.6**). In Hinblick auf die Behandlung von *M. genitalium* ist von einer eingeschränkten Wirksamkeit von Doxycyclin auszugehen (Heilungsrate ca. 30% oder weniger). Um jedoch die Anwendung von Azithromycin, das in Hinblick auf Resistenzen bei *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* zunehmend problematisch ist, möglichst einzugrenzen, spricht sich die Leitlinienkommission dennoch für Doxycyclin als empirische Erstlinientherapie bei NGU aus. Wenn eine Kontraindikation oder andere Gründe gegen die Anwendung von Doxycyclin sprechen, und eine empirische Therapie mit Azithromycin durchgeführt wird, sollte bei der Dosierung und dem Dosierungsschema berücksichtigt werden, das 4-Tage-Therapieschema anzuwenden, das möglicherweise in geringerem Maße Azithromycin-Resistenzen bei *M. genitalium* befördert als die Einmalgabe. Die hierzu vorliegende Evidenz ist in **Kapitel 6.7** und ausführlich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5** dargestellt.

Zusätzlich zu den oben angeführten erregerspezifischen Studiendaten wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche auch Studien identifiziert, in denen die Teilnehmenden nach einer klinischen Klassifikation als NGU unabhängig vom identifizierten Erreger behandelt und ausgewertet wurden.[37,222] In einer Metaanalyse errechnete sich für die ‚klinische Abheilung‘ kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einmalgabe mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 7 Tage [RR 1,02 (95%-KI: 0,95 – 1,10), 2 RCTs, n=673, GRADE +++O). In Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen errechnete sich in der Studie von Manhart et al.[37] ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied [RR 1,03 (95%-KI 0,69 – 1,54), GRADE ++OO).

6.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*

Die folgenden Empfehlungen gelten für die antibiotische Therapie nach Erhalt eines molekulardiagnostischen oder mikrobiologischen Nachweises von *N. gonorrhoeae*. Die Anwendung dieser therapeutischen Empfehlungen setzt voraus, dass eine Infektion mit anderen Urethritiserregern, insbesondere *C. trachomatis*, gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie labordiagnostisch ausgeschlossen wurde, andernfalls müssen gegebenenfalls auch die Empfehlungen der jeweiligen anderen Kapitel berücksichtigt werden. Für das Dosierungsschema von Azithromycin ist zu berücksichtigen, ob eine Koinfektion mit *M. genitalium* molekulardiagnostisch ausgeschlossen wurde oder nicht. Zudem ist zu berücksichtigen, ob bereits eine empirische antibiotische Behandlung appliziert wurde und, falls zutreffend, welche.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.35	Bei Nachweis von *N. gonorrhoeae* **soll** als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen.[1]	↑↑
	Evidenzbasiert: Ceftriaxon-Dosis 1.000 mg, GRADE (++OO) – (+++O), 1 RCT[213] (zusätzlich 1 rezent publizierte RCT[214]); konsensbasiert: Ceftriaxon-Dosis > 1.000 – 2.000 mg; starker Konsens (100%).	
6.36	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von *N. gonorrhoeae* mit kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Azithromycin **sollte** eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; • wenn eine Koinfektion mit *M. genitalium* ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, • wenn eine Koinfektion mit *M. genitalium* nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).[2]	↑
	Eine Azithromycin-Monotherapie wurde ausschließlich in unkontrollierten Kohortenstudien[223,224] untersucht, daher liegt keine GRADE-Bewertung vor; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit *M. genitalium* sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.37	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von *N. gonorrhoeae* mit molekulardiagnostisch oder kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Ciprofloxacin **kann** eine Behandlung mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig **erwogen werden**.[3]	0
	GRADE (+OOO), 1 RCT[225]; starker Konsens (100%).	
6.38	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen **sollen** Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen und/oder das Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

[1]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Die Anwendung einer Dosis von Ceftriaxon > 1.000 mg wurde in kontrollierten Studien zur Behandlung der Urethritis nicht untersucht, jedoch für andere Indikationen evaluiert. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2]Bei der Dosierungsangabe nach dem 4-Tage-Therapieschema handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[3]Bei der Verordnung von Ciprofloxacin sind die Informationen aus dem Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen zu beachten.[195] Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

In nationalen und internationalen Leitlinien werden bei einer nachgewiesenen urethralen Infektion mit *N. gonorrhoeae* als Behandlung der ersten Wahl Ceftriaxon und teils auch Ciprofloxacin bei nachgewiesener Suszeptibilität oder als Therapiealternativen Cefixim, Azithromycin und teils auch Gentamicin empfohlen.[155,206,212] Es handelt sich bei *N. gonorrhoeae* um ein genetisch sehr variables Bakterium, das im Verlauf der Jahre Resistenzen gegenüber allen Antibiotikaklassen akquiriert hat. Dies stellt ein zunehmendes Problem dar und es ergibt sich das Risiko nicht mehr adäquat zu behandelnder Gonokokken-Infektionen.

Für die Beurteilung der zu erwartenden Wirksamkeit antimikrobieller Therapien ist daher neben der Beurteilung der Effektivität der jeweiligen Arzneimittel in klinischen Studien die Berücksichtigung der regionalen Resistenzlage und der Dynamik von Resistenzen entscheidend. In Deutschland erfolgt die Antibiotikaresistenz-Surveillance von *N. gonorrhoeae* in Kooperation des Robert Koch-Instituts (RKI), des Konsiliarlabors für Gonokokken und einem deutschlandweiten Labornetzwerk. Seit Januar 2021 wird die probenbasierte, phänotypische und genotypische Resistenzsurveillance zusammen mit der Meldepflicht für Nachweise von *N. gonorrhoeae* nach §7.3 des Infektionsschutzgesetzes unter dem Namen Go-Surv-AMR als Amtsaufgabe des RKI durchgeführt. Mit Stand von Mai 2023 ergaben sich in der Resistenzsurveillance von *N. gonorrhoeae* in Deutschland die folgenden Ergebnisse:[174]

- **Ceftriaxon**: stabil sehr niedriges Resistenzlevel mit < 1% resistenten Isolaten
- **Cefixim**: stabil niedriges Resistenzlevel mit 1 – 2% resistenten Isolaten
- **Azithromycin**: besorgniserregender Anstieg der Isolate mit verminderter Empfindlichkeit (minimale Hemmkonzentration > 1mg/L), im Jahr 2022 auf 25,3%
- **Penicillin**: stabil hoher Anteil resistenter Isolate mit 10 – 20% (high level Resistenzen), insgesamt ca. 80% resistente Isolate
- **Ciprofloxacin**: stabil sehr hoher Anteil resistenter Isolate mit > 60%
- **Tetrazyklin**: stabil sehr hoher Anteil resistenter Isolate mit > 80%, im Jahr 2022 91,2%

Ceftriaxon diente in einem Großteil der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten Studien zur Behandlung der urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion als Vergleichsstandard und wurde dabei als Einmalgabe in Mono- oder Kombinationstherapie, in einer Dosierung von 250 – 1.000 mg i.m. oder i.v. (meist 500 mg i.m.) untersucht. Vergleichsinterventionen waren Cefixim,[213] Ciprofloxacin,[225] Delafloxacin,[226] Ertapenem,[227] Fosfomycin,[227] Gentamicin,[227-229] Solithromycin,[230] Spectinomycin[225] und Zoliflodacin.[231] In vielen direkt vergleichenden Studien war Ceftriaxon oder eine Kombinationstherapie mit Ceftriaxon der jeweiligen Vergleichsintervention statistisch signifikant überlegen und in keiner der Studien unterlegen. Neben Ceftriaxon wurden in randomisierten Studien auch andere antimikrobielle Substanzen als Vergleichsinterventionen gewählt, die teils aufgrund ihres Zulassungsstatus zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar sind.

Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.3**. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten und empfehlungsbegründenden Daten aus dem Evidenzbericht zusammengefasst dargestellt.

In einer nicht-verblindeten RCT[213] wurde die Anwendung von Ceftriaxon 1.000 mg i.v. als Einmalgabe mit Cefixim 800 mg p.o. als Einmalgabe, jeweils in Kombination mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage, verglichen. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer labordiagnostischen Abheilung der urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion in 100% der Fälle, entsprechend ohne statistisch signifikante Unterschiede [RR 1 (95%-KI: 0,95–1,05), GRADE +++O]. Bei Teilnehmern mit Koinfektion *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* erreichten mehr Patienten anamnestisch eine Abheilung des genitalen Ausflusses [RR 1,30 (95%-KI: 1,04 – 1,62), GRADE ++OO]. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich in dieser Studie in Bezug auf die Endpunkte ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ [RR 1,05 (95%-KI: 0,84 – 1,31), GRADE ++OO] sowie ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ [RR 0,87 (95%-KI: 0,43 – 1,72), GRADE ++OO].

In einer weiteren, im November 2023 publizierten randomisierten Studie, die aufgrund des Suchzeitraums in der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert wurde, wurde eine Kombinationsbehandlung mit Ceftriaxon 1.000 mg i.m. und Azithromycin 2.000 mg p.o., jeweils als Einmalgabe, mit einer Kombinationsbehandlung mit Cefixim 800 mg p.o. als Einmalgabe und Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage bei Patient*innen mit urogenitalem, rektalem oder pharyngealem Nachweis von *N. gonorrhoeae* verglichen.[214] In dieser Studie war die Wirksamkeit der Behandlung mit Ceftriaxon und Azithromycin statistisch signifikant überlegen: Über alle anatomischen Lokalisationen hinweg zeigte sich nach drei Wochen eine labordiagnostische und mikrobiologische Abheilung bei allen 76 Patient*innen (100%) nach Behandlung mit Ceftriaxon und Azithromycin, jedoch nur bei 70 von 76 Patient*innen (92%, mikrobiologische Abheilung) beziehungsweise 66 von 76 Patient*innen (87%, labordiagnostische Abheilung) drei Wochen nach der Therapie mit Cefixim und Doxycyclin.[214] In der nach anatomischer Lokalisation stratifizierten Analyse zeigte sich nach drei Wochen eine kombinierte labordiagnostische und mikrobiologische Abheilung bei allen urogenitalen und rektalen *N. gonorrhoeae*-Infektionen unabhängig von der Behandlung. Bei pharyngealer Infektion zeigte nach Behandlung mit Ceftriaxon und Azithromycin ebenfalls eine Abheilung in allen Fällen (21 von 21 Patient*innen, 100% (95%-KI: 84 – 100%)), nach Behandlung mit Cefixim und Doxycyclin jedoch nur in 50% der Fälle (12 von 24 Patient*innen, 50% (95%-KI: 29 – 71%)).[214] Alle Fälle von Therapieversagen unter Cefixim traten somit bei pharyngealer Lokalisation der Infektion mit *N. gonorrhoeae* auf, während bei genitaler oder rektaler Lokalisation keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Therapieregime beobachtet wurden.[214] Eine ebenfalls kürzlich publizierte Metaanalyse der Wirksamkeit von Cefixim bei *N. gonorrhoeae*-Infektion verschiedener anatomischer Lokalisationen zeigt ebenfalls eine hohe Wirksamkeit bei urogenitaler und rektaler Lokalisation (98 – 100%), jedoch eine geringere Wirksamkeit bei pharyngealer Lokalisation (91% unter Cefixim 400 mg, 82% unter Cefixim 800 mg).[232]

In der für diese Leitlinie unternommenen systematischen Recherche zur Erregerepidemiologie zeigte sich, dass bei 19% (95%-KI: 10–33%) der Patienten* mit urethral nachgewiesener *N. gonorrhoeae*-Infektion auch eine pharyngeale *N. gonorrhoeae*-Infektion vorlag (GRADE +OOO), detaillierte Angaben siehe **Kapitel 4.3.3** beziehungsweise **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.8**. In den zugrundeliegenden Studien wurden überwiegend (89%) MSM eingeschlossen,[125,129,130] so dass der Prävalenzschätzer von 19% pharyngealer Koinfektionen nur indirekt Rückschlüsse auf das Risiko bei heterosexuellen Männern* zulässt. Da jedoch die Anamnese bezüglich der sexuellen Präferenzen und Praktiken vermutlich in einer erheblichen Anzahl von Fällen in der Praxis unzureichend erhoben und/oder nicht wahrheitsgemäß beantwortet wird, geht die Leitlinienkommission von einem in der Regel unklaren aber potenziell bestehenden und daher für die Therapieempfehlungen zu berücksichtigenden Risiko für pharyngeale *N. gonorrhoeae*-Koinfektionen aus. Es wird aus diesem Grund keine Empfehlung für die Anwendung von Cefixim ausgesprochen.

Da Ceftriaxon nur in einer der oben dargestellten Studien in einer Dosierung von 1.000 mg i.v. untersucht wurde, wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche zusätzlich eine unkontrollierte Kohortenstudie[233] eingeschlossen, in der diese Dosierung als Monotherapie untersucht wurde: In dieser kam es unter der Behandlung zu einer labordiagnostischen Abheilung bei 191 von 194 Patienten (98,5%). Fünf von 220 Patienten (2,3%) berichteten unerwünschte und zwei von 220 (0,9%) Patienten schwere unerwünschte Ereignisse.

Zur Evaluation einer Monotherapie mit Azithromycin wurden im Rahmen der aktuellen Literaturrecherche nur unkontrollierte Kohortenstudien[223,224] identifiziert. In einer Kohorte von Patient*innen mit genitalem Nachweis von Chlamydien oder Gonokokken kam es unter Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einmalgabe zu einer mikrobiologischen Abheilung unter 98,4% der Patienten mit *N. gonorrhoeae*-Infektion zu Studienbeginn (125/127) und keiner berichtete unerwünschte Ereignisse (0/127).[223]

Eine Kombinationstherapie mit Azithromycin 1.000 – 2.000 mg p.o. als Einmalgabe wurde in drei randomisierten Studien untersucht.[230,234,235] Hierbei wurde Azithromycin in Kombination mit Ceftriaxon

oder mit Gemifloxacin, im Vergleich zu Solithromycin oder Fosfomycin, jeweils als Monotherapie, beziehungsweise zu Gentamicin, ebenfalls in Kombination mit Azithromycin, evaluiert.

In einer nicht-verblindeten RCT[225] wurde die einmalige Applikation von Ceftriaxon 500 mg i.v. mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. sowie mit Spectinomycin 2.000 mg i.m. verglichen. Es zeigte sich in Hinblick auf die kombinierte klinische und mikroskopische Abheilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ciprofloxacin und Ceftriaxon [RR 0,89 (95%-KI: 0,79 – 1,00), GRADE +OOO].

In Zusammenschau der im Evidenzbericht detailliert dargestellten Datenlage erweist sich Ceftriaxon in einer Dosierung von 500 mg i.m. oder 1.000 mg i.v. als die bestuntersuchte und effektivste antimikrobielle Behandlung gegen urethrale Infektionen mit *N. gonorrhoeae*. Obwohl eine Dosis von 2.000 mg Ceftriaxon in kontrollierten Studien zur Behandlung der Gonorrhoe nicht untersucht wurde, spricht sich die Leitlinienkommission auf der Grundlage von Expert*innenmeinung für die Angabe eines Dosisspektrums bis 2.000 mg Ceftriaxon (Einmalgabe) aus. Dies hat den Hintergrund, dass weltweit zunehmend Fälle von *N. gonorrhoeae*-Isolaten mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegenüber Ceftriaxon beobachtet wurden, die erst auf eine Behandlung mit 1.000 mg Ceftriaxon[236-239] oder selbst auf diese Dosierung nicht ansprachen.[240] Für andere Indikationen wird eine Dosierung von 2.000 mg Ceftriaxon oder mehr regelhaft eingesetzt (zum Beispiel Meningitis, Endokarditis, nosokomiale Pneumonie), so dass klinische Erfahrungen mit dieser Dosierung bestehen. Die 2019 konsentierte erregerspezifische S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe“ beinhaltet ebenfalls die Empfehlung zur Anwendung von 1.000 – 2.000 mg Ceftriaxon i.v. oder i.m. als Therapie der ersten Wahl.[212]

Als Antibiotikum mit langer Halbwertszeit ergeben sich durch die intravenöse oder intramuskuläre parenterale Applikation keine relevanten pharmakodynamischen oder –kinetischen Unterschiede. Zu beachten ist jedoch, dass die intramuskuläre Applikation in der Regel schmerzhafter ist und unter bestimmten Bedingungen (zum Beispiel Therapie mit Antikoagulanzien, Hämophilie) kontraindiziert ist. Die intravenöse Kurzinfusion stellt daher im Regelfall den Applikationsmodus der Wahl dar.

Cefixim kann als oral verfügbares Antibiotikum der gleichen Wirkstoffgruppe und –Klasse (Cephalosporin der dritten Generation) eine Alternative zu Ceftriaxon darstellen, die sich in Hinblick auf die Wirksamkeit bei urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektionen in Studien als vergleichbar effektiv erwiesen hat. Bedenken gegenüber der Applikation von Cefixim p.o. bestehen aufgrund der in der Pharynxschleimhaut geringeren Wirkstoffkonzentration und Wirksamkeit. Bei einer pharyngealen Infektion mit *N. gonorrhoeae* besteht bei unzureichender Wirksamkeit der Behandlung mit Cefixim das theoretische Risiko der Ausbildung gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation resistenter Isolate. Daher spricht die Leitlinienkommission keine Empfehlung für die Anwendung von Cefixim aus.

Die Leitlinienkommission spricht sich gegen die Durchführung einer Monotherapie mit Azithromycin aus, es sei denn es bestehen Kontraindikationen gegen die Einnahme von Cephalosporinen und es handelt sich um ein Isolat mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin. Dies hat den Hintergrund des in den letzten Jahren beobachteten erheblichen Anstiegs der Resistenzen von *N. gonorrhoeae* gegenüber Azithromycin, auf aktuell über 25% der untersuchten Isolate.[174] Wenn unter den genannten Voraussetzungen (Kontraindikation gegenüber Cephalosporinen, Nachgewiesene Sensibilität gegenüber Azithromycin) eine Monotherapie mit Azithromycin durchgeführt wird, sollte bei der Dosierung und dem Dosierungsschema berücksichtigt werden, ob eine Koinfektion mit *M. genitalium* ausgeschlossen wurde oder nicht, um bei einer möglicherweise bestehenden Koinfektion keine Azithromycin-Resistenzen bei *M. genitalium* zu befördern. Die hierzu vorliegende Evidenz ist in **Kapitel 6.7** dargestellt.

In Bezug auf Ciprofloxacin sind der in Deutschland zu erwartende hohe Anteil an *N. gonorrhoeae*-Isolaten mit Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und der Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen,[195] der die Anwendung aufgrund sehr seltener aber schwerwiegender unerwünschter Wirkungen auf Patient*in-

nen ohne alternative therapeutische Optionen beschränkt, zu berücksichtigen. Aufgrund der grundsätzlichen Beschränkungen des Einsatzes von Fluorchinolonen spricht die Leitlinienkommission auch für den Fall eines *N. gonorrhoeae*-Isolats mit nachgewiesener Sensibilität gegenüber Ciprofloxacin nur eine offene Empfehlung für den Einsatz von Ciprofloxacin aus.

Im Fall von Kontraindikationen gegen die empfohlenen Behandlungsoptionen oder bei einem Therapieversagen unter diesen Behandlungen können zur Behandlung urogenitaler *N. gonorrhoeae*-Infektionen auch andere antimikrobiell wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. Da die Auswahl eines Wirkstoffes in solchen Fällen häufig individuell und erfahrungsbasiert erfolgt, empfiehlt die Leitlinienkommission die Konsultation von Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragenen Infektionen, zum Beispiel aus dem Konsiliarlabor für Gonokokken am RKI.

6.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*

Die folgenden Empfehlungen gelten für die antibiotische Therapie nach Erhalt eines labordiagnostischen Nachweises von *C. trachomatis*. Die Anwendung dieser therapeutischen Empfehlungen setzt voraus, dass gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie zur Diagnostik eine Infektion mit anderen Urethritiserregern, insbesondere *N. gonorrhoeae*, labordiagnostisch oder mikrobiologisch ausgeschlossen wurde, andernfalls müssen gegebenenfalls auch die Empfehlungen der jeweiligen anderen Kapitel berücksichtigt werden. Für das Dosierungsschema von Azithromycin ist zu berücksichtigen, ob eine Koinfektion mit *M. genitalium* molekulardiagnostisch ausgeschlossen wurde oder nicht. Zudem ist zu berücksichtigen, ob bereits eine empirische antibiotische Behandlung appliziert wurde und, falls zutreffend, welche. Zu beachten ist auch, dass die hier genannten Therapieempfehlungen für *C. trachomatis* der Serovare D – K zutreffen. Bei molekulardiagnostischem Nachweis der Serovare L1 – L3 ist eine längere Behandlungsdauer gemäß entsprechender Leitlinien erforderlich.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.39	Bei Nachweis von *C. trachomatis* **soll** als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen.[1]	↑↑
	GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; starker Konsens (100%).	
6.40	Bei Nachweis von *C. trachomatis* und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin **soll** eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; • wenn eine Koinfektion mit *M. genitalium* ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, • wenn eine Koinfektion mit *M. genitalium* nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).[2]	↑↑
	GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs[37,215-222]; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit *M. genitalium* sind die Angaben in Kapitel 6.6 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.41	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen **sollen** Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

[1]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht unter 70 kg. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2]Bei der Dosierungsangabe nach dem 4-Tage-Therapieschema handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Zur Behandlung einer nachgewiesenen urethralen Infektion mit *C. trachomatis* werden in nationalen und internationalen Leitlinien Doxycyclin oder Azithromycin empfohlen.[154,155,211]

Im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung wurden multiple RCTs identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden Antibiotika (Doxycyclin: 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage; Azithromycin: 1.000 mg p.o. einmalig) miteinander vergleichen.[37,215-222] In der Metaanalyse der Ergebnisse dieser Studien zeigten sich weder in Hinblick auf Wirksamkeitsendpunkte noch in Hinblick auf Sicherheitsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Doxycyclin und Azithromycin (GRADE +OOO - +++O). Eine labordiagnostische beziehungsweise mikrobiologische Abheilung von *C. trachomatis* ist unter Behandlung mit Doxycyclin in 96,1% beziehungsweise 97,6% der Fälle und unter Behandlung mit Azithromycin in 88,4% beziehungsweise 96,6% der Fälle einer urethralen Infektion zu erwarten. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.4**. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten und empfehlungsbegründenden Daten aus dem Evidenzbericht zusammengefasst dargestellt.

N. gonorrhoeae und *M. genitalium* stellen epidemiologisch relevante Koinfektionen bei *C. trachomatis*-assoziierter Urethritis dar: bei nachgewiesener urethraler *C. trachomatis*-Infektion liegt die Prävalenz von *N. gonorrhoeae*-Koinfektionen bei etwa 11% (95%-KI: 6–17%, GRADE +OOO), die von *M. genitalium*-Koinfektionen bei etwa 10% (95%-KI: 7–15%, GRADE ++OO); siehe **Kapitel 4.3.2**, beziehungsweise detaillierte Angaben zu den Studiencharakteristika und Ergebnissen im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.5**. Vor dem Hintergrund der zunehmend problematischen Resistenzlage beider Pathogene gegenüber Azithromycin ist aus Sicht der Leitlinienkommission bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit von Doxycyclin und Azithromycin bei der Behandlung von urethralen *C. trachomatis*–Infektionen Doxycyclin prinzipiell vorzuziehen, um die Verwendung von Azithromycin weitest möglich zu vermeiden.

Wenn Kontraindikationen oder andere Gründe gegen die Einnahme von Doxycyclin bestehen, stellt jedoch die Behandlung mit Azithromycin anstelle von Doxycyclin bei *C. trachomatis*-Infektion die Behandlung der Wahl dar. Wie oben dargelegt, weist die Behandlung mit Azithromycin 1.000 mg p.o. einmalig in multiplen RCTs eine mit Doxycyclin vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung von *C. trachomatis* auf. In Bezug auf das Dosierungsschema von Azithromycin sollte jedoch nach Meinung der Leitlinienkommission berücksichtigt werden, ob zuvor eine Koinfektion mit *M. genitalium* labordiagnostisch ausgeschlossen wurde oder nicht, um bei einer möglicherweise bestehenden Koinfektion keine Azithromycin-Resistenzen bei *M. genitalium* zu befördern. Die hierzu vorliegende Evidenz ist in **Kapitel 6.7** dargestellt.

Im Fall von Kontraindikationen sowohl gegenüber Doxycyclin als auch gegenüber Azithromycin oder bei einem Therapieversagen unter diesen Behandlungen können zur Behandlung urogenitaler *C. trachomatis*-Infektionen auch andere antimikrobiell wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. Da die Auswahl eines Wirkstoffes in solchen Fällen häufig individuell und erfahrungsbasiert erfolgt, empfiehlt die Leitlinienkommission die Konsultation von Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragenen Infektionen.

Die hier genannten Therapieempfehlungen gelten für *C. trachomatis* der Serovare D – K. Entsprechend der Daten aus den epidemiologischen Reviews für diese Leitlinie dürfte der Anteil an urethralen Infektionen mit den Serovaren L1 – L3 als Ursache von Urethritiden sehr gering (< 2%) sein; allerdings ist die Datenlage zu dieser Frage limitiert und es wurden nur zwei Studien, in denen zudem ausschließlich MSM eingeschlossen wurden, identifiziert (siehe **Kapitel 4.3.2**, beziehungsweise detaillierte Angaben zu den Studiencharakteristika und Ergebnissen im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.5**). Bei molekulardiagnostischem Nachweis der Serovare L1 – L3 ist eine längere Therapiedauer gemäß der entsprechenden Leitlinien erforderlich.

6.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*

Die folgenden Empfehlungen gelten für die antibiotische Therapie nach Erhalt eines labordiagnostischen Nachweises von *M. genitalium*. Die Anwendung dieser therapeutischen Empfehlungen setzt voraus, dass eine Infektion mit anderen Urethritiserregern gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie labordiagnostisch und/oder mikrobiologisch ausgeschlossen wurde, andernfalls müssen gegebenenfalls auch die Empfehlungen der jeweiligen anderen Kapitel berücksichtigt werden. Zudem ist zu berücksichtigen, ob bereits eine empirische antibiotische Behandlung appliziert wurde und, falls zutreffend, welche.

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.42	Bei Nachweis von *M. genitalium* ohne molekulardiagnostische Resistenztestung oder ohne Nachweis von Makrolidresistenz-assoziierten Mutationen (MRAM) **sollte** als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg) erfolgen.[1]	↑
	Vergleich Azithromycin mit Doxycyclin: GRADE (++OO), 2 RCT[37,222]; Untersuchung von Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema in 2 unkontrollierten Kohortenstudien,[241,242] daher keine Angabe nach GRADE; Konsens (87%).	
6.43	Bei Nachweis von *M. genitalium* **sollte** eine Behandlung mit Moxifloxacin 400 mg p.o. einmal täglich für sieben Tage erfolgen,[2] wenn: • Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Azithromycin vorliegen **oder** • ein molekulargenetischer Nachweis von MRAM vorliegt **oder** • das Transmissionssetting eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Resistenz gegen Azithromycin vermuten lässt **oder** • ein Ansprechen auf die oben genannte Behandlung mit Azithromycin ausblieb.	↑
	Untersuchung von Moxifloxacin in 3 unkontrollierten Kohortenstudien,[241-243] daher keine Angabe nach GRADE; starker Konsens (100%).	
6.44	Bei fehlendem Ansprechen oder Kontraindikationen gegen die Einnahme von Azithromycin und Moxifloxacin **kann** bei Nachweis von *M. genitalium* eine Behandlung mit Sitafloxacin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage **erwogen werden** (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar).[3]	**0**
	Untersuchung von Sitaloxacin in 1 unkontrollierten Kohortenstudie,[244] keine Angabe nach GRADE; Vergleich mit Moxifloxacin: GRADE +OOO, (Daten aus drei klinisch und methodisch homogenen unkontrollierten Kohortenstudien[241,242,244]); starker Konsens (100%).	
6.45	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen **sollen** Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

[1] Bei der Dosierungsangabe nach dem 4-Tage-Therapieschema handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2] Bei der Indikation handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Bei der Verordnung von Moxifloxacin sind die Informationen aus dem Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen zu beachten.[195] Moxifloxacin ist für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren nicht zugelassen.

[3] Für Sitafloxacin besteht zum aktuellen Zeitpunkt (Mitte 2024) keine Zulassung in Deutschland / Europa.

Es handelt sich bei *M. genitalium* um ein kontrovers diskutiertes Pathogen. Obwohl die Assoziation einer urethralen *M. genitalium*-Infektion mit Beschwerden einer Urethritis in multiplen epidemiologischen Studien etabliert wurde[39-53] und *M. genitalium* auch in Hinblick auf die Erregerepidemiologie der Urethritis ein relevantes Pathogen darstellt (siehe **Kapitel 4.3** beziehungsweise detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**), besteht weithin Uneinigkeit in Bezug auf die Indikation eines Screenings asymptomatischer Personen mit epidemiologischem Risiko für eine *M. genitalium*-Infektion, einer initialen molekulardiagnostischen Untersuchung auf *M. genitalium* bei Personen mit Symptomen einer Urethritis, und der Behandlungsbedürftigkeit asymptomatischer *M. genitalium*-Infektionen. Hintergrund der kontroversen Diskussionen ist die in Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für den Erwerb einer Infektion epidemiologisch weite Verbreitung von *M. genitalium*-Infektionen,[22,187] die oft asymptomatisch und teils selbstlimitierend verlaufen,[188,189] und die im Gegensatz zu *C. trachomatis*-Infektionen ausgesprochen schwierige Behandlungssituation aufgrund der problematischen Resistenzlage.[26,27,185,186]

Daten zur Resistenzlage von *M. genitalium* in Deutschland sind limitiert; in einer Studie unter *M. genitalium*-positiven MSM zeigten sich Makrolidresistenz-assoziierte Mutationen (MRAM) und Fluorchinolonresistenz-assoziierte Mutationen (QRAM) in 79,9% beziehungsweise 13,0%.[198] Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auf der Grundlage weniger Studien, die diese Endpunkte berichteten, ein systematischer Review: unter PrEP-nutzenden Personen mit Nachweis von *M. genitalium* wiesen 82,6% (95%-KI: 70,1 – 90,6%) der Isolate MRAM auf und 14,3% (95%-KI: 1,8 – 42,8%) QRAM.[187] Diese Daten sind jedoch nach Meinung der Leitlinienkommission nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar – vermutlich ist der Anteil an *M. genitalium*-Infektionen in der heterosexuellen Bevölkerung erheblich geringer.

Wie in **Kapitel 5.4** dargestellt, besteht für MRAM eine starke Assoziation zwischen der molekulardiagnostischen Resistenzanalyse und dem labordiagnostischen und klinischen Behandlungserfolg [Sensitivität 80,4% (95%-KI: 66,5 – 89,5, GRADE ++OO), Spezifität 79,1% (95%-KI: 62,5 –89,6, GRADE ++OO)]. Die molekulardiagnostische Resistenztestung ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht in allen medizinischen Settings verfügbar.

Für die Auswahl der Therapiestrategie sind somit verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. In aktuellen internationalen Leitlinien wird eine „Resistenz-gesteuerte antimikrobielle Therapie“ (*resistance-guided antimicrobial therapy*) unter sequenzieller Anwendung von Doxycyclin und Azithromycin oder Moxifloxacin empfohlen.[155,199,200] Hierbei wird in der Regel zunächst mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage und dann eine sequenziell angeschlossene Behandlung entweder mit Azithromycin oder mit Moxifloxacin, je nach Durchführung und Ergebnissen der molekulardiagnostischen Resistenztestung, empfohlen.[155,199,200] Für die Dosierung von Azithromycin wird trotz geringer Evidenz hierfür meist ein extendiertes Dosierungsschema von drei,[200] vier[155,199] oder fünf[154] Tagen empfohlen, zum Beispiel Azithromycin p.o. Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg.[155,199]

Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse der im Rahmen der systematischen Literaturaufarbeitung identifizierten Studien findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5**. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten und empfehlungsbegründenden Daten aus dem Evidenzbericht zusammengefasst dargestellt.

Eine Monotherapie von *M. genitalium* mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage führt zu relativ geringen Heilungsraten von etwa 30% oder weniger (labordiagnostische Abheilung), die zudem statistisch signifikant geringer sind als die einer Monotherapie mit Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einmalgabe [RR 1,81 (95%-KI: 1,14 - 2,87), GRADE ++OO]. Mit dieser geringen Erfolgsrate eignet sich Doxycyclin nicht als Monotherapie. Die Leitlinienkommission hat sich daher entschieden, keine Empfehlung zur Anwendung von Doxycyclin auszusprechen. Interessant ist jedoch zu erwähnen, dass die weiteren hier beschriebenen und/oder empfohlenen Interventionen (Azithromycin im 4-Tageschema, Moxifloxacin, Sitafloxacin, Pristinamycin) im Rahmen einer meist sequenziellen Kombinationstherapie nach Anwendung von Doxycyclin eingesetzt und untersucht wurden. Dies hat zum einen pragmatische

Gründe, da Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage (auch in der vorliegenden Leitlinie) die empfohlene empirische antibiotische Therapie der ersten Wahl bei NGU ist und somit ohnehin häufig noch vor dem Erhalt des Erregernachweises von *M. genitalium* eingesetzt wird. Zum anderen gibt es Daten, die nahelegen, dass eine Vorbehandlung mit Doxycyclin zu einer Reduktion der Erregerlast führen und somit möglicherweise das Ansprechen der antimikrobiellen Kombinationstherapie befördern könnte.[85,245]

Die Heilungsraten unter Behandlung mit Azithromycin sind weitgehend von der Suszeptibilität des jeweiligen *M. genitalium*-Isolats abhängig, wobei der Anteil resistenter Isolate weltweit zunimmt. Daher sind die absoluten Zahlen zur labordiagnostischen Abheilung unter Azithromycin aus den identifizierten Studien mit Vorsicht zu interpretieren. Es wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich verschiedener Dosierungsschemata für Azithromycin vornehmen. Somit ist die Evidenz zu dieser Fragestellung sehr begrenzt. In einer Metaanalyse, in der Fallserien und überwiegend retrospektive, nicht vergleichende Beobachtungsstudien zusammengefasst wurden, fanden sich Hinweise, dass die Einmalgabe von Azithromycin 1.000 mg p.o. bei *M. genitalium* weniger effektiv sein und mehr Resistenzen erzeugen könnte als ein 5-Tage-Therapieschema (Tag 1: 500 mg, Tage 2-5: 250 mg).[246] Diese Metaanalyse wurde im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung nicht berücksichtigt, da sie und die darin zusammengefassten Daten wichtige methodische Limitationen aufweisen, die das Vertrauen in die Schlussfolgerungen limitieren. Darüber hinaus ist die in der Metaanalyse herangezogene Evidenz bezüglich ihrer Ergebnisse heterogen und einzelne Studien kommen zu dem Ergebnis, dass keine Unterschiede zwischen der Verabreichung von Azithromycin über fünf Tage im Vergleich zur Einmalgabe bestehen.[196,247] Wie oben bereits erwähnt, empfehlen aktuelle internationale Leitlinien zur Behandlung von *M. genitalium* meist eine mehrtägige Einnahme von Azithromycin, zum Beispiel über vier Tage (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg).[155,199,205] Diese Empfehlungen werden durch Daten aus rezenten, nicht-vergleichenden Kohortenstudien aus Australien gestützt, die die Wirksamkeit einer sequenziellen Therapie (zunächst Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage, dann Azithromycin p.o. Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg) bei 95% der *M. genitalium*-Infektionen ohne MRAM-Nachweis aufzeigen.[241,242] Die Daten aus diesen Studien werden im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5** detailliert dargestellt. Trotz der relativ geringen Evidenz für diesen Ansatz sollte Azithromycin auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und nach Meinung der Leitlinienkommission nach dem genannten 4-Tage-Therapieschema eingesetzt werden, um das Risiko der Beförderung einer Makrolidresistenz zu reduzieren.

Die Konstellationen, in denen die Anwendung von Moxifloxacin eine Alternative ist, sind in Empfehlung 6.43 dargestellt. Unter einer sequenziellen Therapie zunächst mit Doxycyclin, dann mit Moxifloxacin kam es in zwei unkontrollierten Kohortenstudien zu einer Abheilung urogenitaler *M. genitalium*-Infektionen in 91% beziehungsweise 85% der Fälle.[241,242] In einer weiteren unkontrollierten Studie kam es nach sequenzieller Therapie mit Azithromycin und Moxifloxacin zu einer labordiagnostischen Abheilung in 53 von 60 Fällen (88,3%), die auf die initiale Behandlung mit Azithromycin hin keine labordiagnostische Abheilung erreichten.[243]

Nach Versendung eines Rote-Hand-Briefs durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sollen Fluorchinolone aufgrund des Risikos schwerwiegender, anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender unerwünschter Ereignisse (zum Beispiel Sehnenruptur, Neuropathien mit Parästhesien, Depressionen, Psychosen, Beeinträchtigungen der Sinne) mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden.[195] Moxifloxacin ist darüber hinaus für Personen unter dem Alter von 18 Jahren in Deutschland nicht zugelassen. In den genannten Studien kam es in 30% beziehungsweise 44% der Fälle zu unerwünschten Ereignissen, vier von 214 Patient*innen berichteten von schweren gastrointestinalen Beschwerden oder schwerem Schwindelgefühl.[241,242] Eine detailliertere Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5**.

Empfehlung 6.44 zeigt Situationen auf, in denen Sitafloxacin eine mögliche Alternative zur Behandlung mit Moxifloxacin darstellt.[244] Unter sequenzieller Therapie zunächst mit Doxycyclin und dann mit Sitafloxacin wurde eine labordiagnostische Abheilung in über 90% der Fälle beobachtet; somit eine vergleichbare Effektivität bei einer geringeren Rate an unerwünschten Ereignissen als unter sequenzieller Therapie mit Moxifloxacin [RR 0,52, (95%-KI: 0,37 – 0,73), GRADE +OOO], Details siehe **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5**.[241,242,244]

Vor dem Hintergrund, dass ausschließlich unkontrollierte Studien identifiziert wurden und derzeit keine Zulassung für Sitafloxacin in Deutschland vorliegt (Stand Mitte 2024), spricht die Leitliniengruppe lediglich eine offene Empfehlung aus. Sitafloxacin muss im Bedarfsfall über die internationale Apotheke bestellt werden und eine entsprechende Aufklärung der Patienten* erfolgen.

Eine weitere, in einer unkontrollierten Kohortenstudie untersuchte antimikrobielle Substanz ist Pristinamycin. Im Rahmen einer Kohortenstudie, in der verschiedene Dosierungen von Pristinamycin untersucht wurden und in allen Studienarmen in Kombination mit Doxycyclin 200 mg einmal täglich verabreicht wurde, zeigten sich die besten Raten labordiagnostischer Abheilung unter Pristinamycin 1.000 mg drei- beziehungsweise viermal täglich mit 74% beziehungsweise 75% der untersuchten Fälle.[248] Da Pristinamycin in Deutschland nicht vermarktet wird, muss es über die internationale Apotheke bestellt werden. Jedoch ist Pristinamycin mit aktuellem Stand (Mitte 2024) auch über die internationale Apotheke nicht verfügbar. Daher hat sich die Leitlinienkommission entschieden, keine Empfehlung zur Anwendung von Pristinamycin auszusprechen. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.5**.

Zusätzlich zu der hier zusammengefasste Evidenz, die im Rahmen der systematischen Recherche ausgewertet wurde, liegen Fallserien und Fallbeschreibungen zu verschiedenen weiteren antimikrobiellen Substanzen vor. In einer Fallserie mit 46 Teilnehmern wurde nach Anwendung von Josamycin 500 mg p.o. dreimal täglich für zehn Tage eine labordiagnostische Abheilung in 93,5% der Fälle beobachtet.[85] In zwei Fällen von *M. genitalium* mit MRAM und QRAM kam es zu einem labordiagnostischen Ansprechen auf eine Behandlung mit Minocyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 14 Tage.[249] Die Datenlage für diese Substanzen ist jedoch nach Meinung der Leitlinienkommission zu gering, um darauf basierend spezifische Empfehlungen auszusprechen. Im Fall von Kontraindikationen sowohl gegenüber Azithromycin, Moxifloxacin und Sitafloxacin oder bei einem Therapieversagen unter diesen Behandlungen können zur Behandlung urogenitaler *M. genitalium*-Infektionen auch andere antimikrobiell wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. In solchen Fällen empfiehlt die Leitlinienkommission die Konsultation von Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragenen Infektionen.

6.8 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer Mykoplasmen oder Ureaplasmen

Die folgenden Empfehlungen gelten für die antibiotische Therapie symptomatischer Urethritiden nach Erhalt eines labordiagnostischen Nachweises von *Mycoplasma ssp*. (außer *M. genitalium*) oder *Ureaplasma ssp*. Die Anwendung dieser therapeutischen Empfehlungen setzt voraus, dass eine Infektion mit anderen Urethritiserregern gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie labordiagnostisch ausgeschlossen wurde, andernfalls müssen die Empfehlungen der jeweiligen anderen Kapitel berücksichtigt werden. Zudem ist zu berücksichtigen, ob bereits eine empirische antibiotische Behandlung appliziert wurde und, falls zutreffend, welche.

Konsensbasierte Statements	
6.46	Bei urethralem Nachweis von *U. urealyticum* handelt es sich oftmals um eine Kolonisation ohne klinische Relevanz, wobei eine Behandlungsindikation bei Abwesenheit anderer Erreger individuell zu prüfen ist.
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)
6.47	Bei urethralem Nachweis von *M. hominis* und *U. parvum* handelt es sich in der Regel um eine Kolonisation ohne klinische Relevanz, die keine Behandlungsindikation darstellt.
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)

Die Rolle von *Ureaplasma ssp*. und *Mycoplasma ssp*. als mögliche Auslöser einer Urethritis ist mittlerweile gut untersucht.[38] In der Mehrheit der Fall-Kontroll-Studien zeigt sich keine statistisch signifikante Assoziation eines urethralen Nachweises von *U. parvum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 1) und *M. hominis* mit Urethritisbeschwerden.[53-55] Für *U. urealyticum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 2) liegen dagegen heterogene Studienergebnisse vor, je nachdem ob und für welche konfundierenden Faktoren stratifiziert wurde.[42,53-55,94,111,112] In Bezug auf urethrale *U. urealyticum*-Nachweise besteht eine Assoziation zwischen einer hohen Bakterienlast,[42] einem jungen Alter[54] und einer geringen Anzahl an Sexpartner*innen[42] mit einer symptomatischen Urethritis.[38]

Auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse besteht in der Leitlinienkommission Konsens darüber, dass *U. parvum*, *M. hominis* urethrale Kolonisationen bewirken, die in einem erheblichen Anteil der Bevölkerung genital nachweisbar sind, ohne dass dies von klinischer Relevanz ist. Dies gilt in eingeschränktem Maß auch für *U. urealyticum*. Es besteht jedoch auch Konsens darüber, dass es sich insbesondere bei *U. urealyticum* um ein fakultatives Pathogen handelt, das ursächlich für Urethritisbeschwerden sein kann, vor allem bei hoher Bakterienlast, jungem Lebensalter und einer geringen Anzahl an Sexpartner*innen.

Evidenzbasierte Empfehlungen		
6.48	Bei Nachweis von *U. urealyticum* als einzig identifiziertem Auslöser einer symptomatischen Urethritis **soll** eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen.[1]	**↑↑**
	GRADE ++OO, 1 RCT[37]; starker Konsens (100%).	
6.49	Bei Nachweis von *U. urealyticum* als einzig identifiziertem Auslöser einer symptomatischen Urethritis und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin **soll** eine Behandlung mit Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einmalgabe Tage erfolgen.[2]	**↑↑**
	GRADE ++OO, 1 RCT[37]; starker Konsens (100%).	
6.50	Bei Nachweis von *U. parvum* oder *M. hominis* als einzig identifiziertem Erreger bei einer symptomatischen Urethritis mit persistierenden Beschwerden von mehr als 6 Wochen **können** Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	**0**
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

[1]Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine off-label-Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht unter 70 kg. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

[2]Bei der Indikation handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Basierend auf der oben angeführten Einschätzung der klinischen Relevanz des urethralen Nachweises von *Ureaplasma ssp*. und *Mycoplasma ssp*. (außer *M. genitalium*) wird nach Ansicht der Leitlinienkommission eine zielgerichtete Behandlung dieser Bakterien nur bei einer symptomatischen Urethritis, für die andere infektiöse Auslöser ausgeschlossen wurden, als sinnvoll erachtet.

Im Rahmen der systematischen Recherche wurde eine RCT identifiziert, in der die Anwendung von Azithromycin 1.000 mg p.o. mit der Anwendung von Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage bei männlichen Teilnehmern mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr PMKG/HPF und ohne intraleukozytäre Diplokokken im Urethralsekret verglichen wurde. In dieser Studie wurde bei 107 Teilnehmern initial *U. urealyticum* und bei 60 Teilnehmern *U. parvum* nachgewiesen.[37,250] In der Gruppe mit initialem Nachweis von *U. urealyticum* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Azithromycin und Doxycyclin in Bezug auf die klinische und labordiagnostische Abheilung [klinische Abheilung: RR 1,14 (95%-KI: 0,93 – 1,39), GRADE ++OO; labordiagnostische Abheilung: RR 1,09 (95%-KI: 0,86 – 1,37), GRADE ++OO].[37] In der Gruppe mit initialem Nachweis von *U. parvum* zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die labordiagnostische Abheilung [RR 0,72 (95%-KI: 0,49 - 1,06), 1 RCT, n=60, GRADE ++OO]; die klinische Abheilung wurde in dieser Gruppe nicht berichtet.[250] Es wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine Studien zur Behandlung von *M. hominis* identifiziert. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.6**.

Wie auch im Kontext der Behandlung anderer bakterieller Urethritiden ist aufgrund der problematischen Resistenzlage von *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* in Bezug auf Azithromycin nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei fehlenden statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Doxycyclin und Azithromycin der Behandlung mit Doxycyclin der Vorzug zu geben.

6.9 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis*

Die folgenden Empfehlungen gelten für die antimikrobielle Therapie nach Erhalt eines labordiagnostischen Nachweises von *T. vaginalis*. Die Anwendung dieser therapeutischen Empfehlungen setzt voraus, dass eine Infektion mit anderen Urethritiserregern gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie labordiagnostisch oder mikrobiologisch ausgeschlossen wurde, andernfalls ist es erforderlich, auch die Empfehlungen der jeweiligen anderen Kapitel zu berücksichtigen.

Evidenzbasierte Empfehlungen		
6.51	Bei Nachweis von *T. vaginalis* **soll** als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Metronidazol 1.500 mg bis 2.000 mg p.o. als Einmalgabe erfolgen.	↑↑
	GRADE +OOO, 1 kontrollierte Kohortenstudie[251]; starker Konsens (100%).	
6.52	Bei Nachweis von *T. vaginalis* und Kontraindikationen gegenüber Metronidazol **kann** alternativ eine Behandlung mit Tinidazol 2.000 mg p.o. **erwogen werden** (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar).[1]	**0**
	GRADE +OOO, 1 kontrollierte Kohortenstudie[251]; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

[1]Für Tinidazol besteht zum aktuellen Zeitpunkt (Mitte 2024) keine Zulassung in Deutschland / Europa.

In internationalen Leitlinien zur Behandlung der durch *T. vaginalis* verursachten Urethritis werden die Nitroimidazole Metronidazol und Tinidazol als Behandlungen der Wahl genannt.[155,252] Tinidazol ist zurzeit in Deutschland nicht verfügbar, kann jedoch über die internationale Apotheke bestellt werden.

Im Rahmen der systematischen Recherche für diese Leitlinie wurde eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, in der die Anwendung von Metronidazol 1.500 mg p.o. mit Tinidazol 1.000 mg p.o., jeweils als Einmalgabe, verglichen wurde.[251] Es zeigte sich eine Abheilung unter beiden antimikrobiellen Substanzen in 100% der Teilnehmer, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen [RR 1,00 (95%-KI: 0,95 - 1,05), GRADE +OOO].

Eine RCT, bei der die empirische Anwendung von Tinidazol 2.000 mg p.o. als Einmalgabe, ergänzend zur Behandlung mit Doxycyclin oder Azithromycin, bei männlichen Teilnehmern mit NGU evaluiert wurde, wurde in die erregerspezifische Auswertung für *T. vaginalis* nicht einbezogen, da entlang der hier definierten Einschlusskriterien keine ausreichende Anzahl Teilnehmender vorlag.[222] In der Auswertung der Teilnehmenden mit Nachweis von *T. vaginalis* zu Beginn der Studie zeigte sich eine labordiagnostische Abheilung in 19 von 20 Teilnehmern (95%) unter Behandlung mit Tinidazol zusätzlich zu Doxycyclin oder Azithromycin im Vergleich zu 11 von 16 Teilnehmern (68,8%) unter der entsprechenden Behandlung ohne Tinidazol.[222]

In älteren RCTs, die aufgrund der überwiegend oder ausschließlich weiblichen Studienpopulationen im Rahmen der vorliegenden systematischen Recherche nicht eingeschlossen wurden, wurden Metronidazol in Dosierungen von 800 mg p.o. zweimal an einem Tag oder 2.000 mg p.o. als Einmalgabe und Tinidazol in einer Dosierung von 2.000 mg p.o. als Einmalgabe miteinander verglichen.[253,254] In diesen Studien erwies sich Tinidazol als wirksamer[253] oder es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit.[254] Ein Cochrane Review zur Behandlung der Trichomoniasis bei Frauen aus dem Jahr 2003 kommt zu dem Ergebnis, dass höhere Dosierungen von Metronidazol als Einmalgabe (1.500 mg p.o. oder mehr) wirksamer sind als geringere Dosen (1.000 mg p.o. oder weniger).[255] In Bezug auf unerwünschte Wirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.[255]

6.10 Therapie der *idiopathischen Urethritis*

Bei einem erheblichen Anteil männlicher* Jugendlicher und Erwachsener mit Beschwerden einer Urethritis kann trotz einer umfassenden Erregerdiagnostik keine Ursache identifiziert werden.[138] Wenngleich keine einheitliche Definition in Hinblick auf das Spektrum diagnostisch auszuschließender Erreger und nicht-infektiöser Ursachen existiert, hat sich in klinischen Studien die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.[37,111,138-142] Eine Definition der *idiopathischen Urethritis* im Rahmen dieser Leitlinie findet sich in **Kapitel 4.3.5**. Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik bei initial fehlendem Erregernachweis finden sich in **Kapitel 5.5**.

In eine RCT, in der die Anwendung von Azithromycin 1.000 mg p.o. mit der Anwendung von Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage verglichen wurde, wurden männliche Patienten mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr PMKG/HPF und ohne intraleukozytäre Diplokokken im Urethralsekret eingeschlossen, auch wenn zu Studienbeginn weder *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* noch *T. vaginalis* nachgewiesen wurden. Eine klinische Abheilung wurde in 79,0% der mit Azithromycin und in 85,9% der mit Doxycyclin behandelten Teilnehmer ohne Nachweis der genannten Bakterien beschrieben, ohne statistisch signifikante Gruppenunterschiede [RR 0,92 (95%-KI: 0,80 – 1,06), GRADE ++OO].[37] Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.8**.

Die Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung mit Azithromycin oder Doxycyclin bei einem erheblichen Teil der so behandelten Patienten mit *idiopathischer Urethritis* stützt die in **Kapitel 4.3.5** angeführte Vermutung, dass eine Verschiebung des urethralen Mikrobioms oder eine Infektion mit nicht klassischen Urethritis-Erregern ursächlich für die Beschwerden sein kann. Darüber hinaus weisen sowohl Doxycyclin als auch Azithromycin neben ihren antimikrobiellen auch antiinflammatorische Eigenschaften auf, die eine Wirksamkeit in Hinblick auf eine klinische Abheilung erklären könnten.

7 Beratung und Nachsorge

7.1 Dauer der sexuellen Karenz

Konsensbasierte Empfehlung		
6.53	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis **sollen** darüber informiert werden, dass eine sexuelle Karenz mindestens bis eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger einzuhalten ist.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Entsprechend der Empfehlungen aus den erregerspezifischen Leitlinien sollen Personen mindestens bis eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder länger bei fortbestehenden Symptomen eine sexuelle Karenz einhalten, um die weitere Transmission zu verhindern.[212]

7.2 Partner*innen-Information, -Diagnostik und –Therapie

Konsensbasierte Empfehlung		
6.54	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis **sollen** darüber informiert werden, dass Sexpartner*innen der letzten Wochen vor Beginn der Symptome über die Diagnose und die Notwendigkeit einer entsprechenden Diagnostik und ggf. Therapie informiert werden sollen.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Die Leitlinienkommission spricht die Empfehlung 6.54 auf Basis eines Expert*innenkonsenses und mit dem Ziel aus, Infektionsketten zu unterbrechen und Reinfektionen („Ping-Pong-Effekte“) zwischen Sexpartner*innen zu vermeiden.[256,257]

In den erregerspezifischen Leitlinien wird bei Diagnose einer Chlamydieninfektion und bei Diagnose einer asymptomatischen Gonorrhoe empfohlen, die Sexpartner*innen der letzten sechs Monate in das diagnostische und therapeutische Management einzubeziehen.[211,212] Aus Sicht der Leitlinienkommission ist dies in einigen Settings als realistisch einzuschätzen. In anderen Settings ist es möglicherweise sinnvoller, den Zeitraum der zu informierenden Sexualpartner*innen auf den wahrscheinlichsten Infektionszeitpunkt zu begrenzen und so die Partner*innen-Information in einem realistischen und sinnvollen Rahmen zu halten. Inkubationszeiten der häufigen Urethritiserreger sind insgesamt unzureichend wissenschaftlich belegt. Typischerweise werden in Publikationen Zeiträume von wenigen Tagen bis einigen Wochen genannt, teils auch mehrere Monate, ohne dass dies jedoch von wissenschaftlicher Evidenz flankiert wird.

Bei der Kommunikation zur Partner*innen-Information sind in einigen Situationen Umstände zu berücksichtigen, die mit einem Risiko, zum Beispiel für Gewalt in der Partnerschaft, einhergehen. Die Verwendung schriftlicher Informationen zur Partner*innen-Information sowie das Angebot von anonymen elektronischen Notifikationssystemen kann den Anteil tatsächlich durchgeführter Partner*innen-Informationen steigern.[256,258,259] Insbesondere für elektronische Lösungen der anonymen Partner*innen-Informationen wurde, wenngleich meist im Kontext einer Syphilisdiagnose, eine hohe Akzeptanz aufgezeigt.[258,260,261]

Grundsätzlich kann für einige Erreger, zum Beispiel für *C. trachomatis*, auch die Durchführung einer epidemiologischen Partner*innentherapie ohne vorige Diagnostik erwogen werden.[211] Epidemiologische Daten zeigen jedoch, dass in einem nicht unerheblichen Anteil sexueller Paarkonstellationen weitere behandlungsbedürftige Infektionen vorliegen, die mit einem solchen Ansatz unzureichend behandelt würden.[262] Daher sollte nach Meinung der Leitlinienkommission im Regelfall den Partner*innen der Betroffenen eine ausreichend umfassende Erregerdiagnostik angeboten werden und zumindest nicht ausschließlich eine epidemiologische Partner*innenbehandlung erfolgen.

7.3 Ausschluss von HIV und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
6.55	Bei Diagnose einer Urethritis **soll** neben der in dieser Leitlinie empfohlenen Urethritisdiagnostik eine Testung auf HIV und weitere sexuell übertragene Infektionen angeboten werden. Beispiele für rationale und risikoadaptierte Testangebote finden sich in der untenstehenden Tabelle 10.	↑↑
	Evidenzbasiert: Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen, GRADE (+OOO) – (+++O), 5 epidemiologische Studien[125,127,129-131]; HIV-Testung, Leitlinienadaptation[263,264]; konsensbasiert: Syphilis, Hepatitis B und C; starker Konsens (100%).	

Die Leitliniengruppe spricht auf Basis der in der systematischen Recherche identifizierten Evidenz zur Häufigkeit von urethralen und sonstigen Koinfektionen und in Analogie zu den Empfehlungen der Erreger-spezifischen S2k-Leitlinien zum Management der Gonorrhoe und der Chlamydieninfektion,[211,212] eine starke Empfehlung für die Testung auf eine HIV-Infektion und weitere STI aus. Das Spektrum an STI, die für ein risikoadaptiertes Testangebot berücksichtigt werden sollte, umfasst die folgenden Infektionen: HIV, Syphilis, Hepatitis B und C, sowie Infektionen mit *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und ggf. *M. genitalium* des Rektums und des Pharynx.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche zur Erregerepidemiologie bei Urethritis wurden Daten zur Prävalenz von Koinfektionen identifiziert. Eine detaillierte Darstellung dieser Daten findet sich in **Kapitel 4.3.3** beziehungsweise im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**. In den Studien, die Daten zu Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen berichteten, wurden überwiegend MSM eingeschlossen, so dass sich nur indirekt Schlussfolgerungen für Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen bei heterosexuellen Männern* mit urethralem Erregernachweis treffen lassen. Nichtsdestotrotz ist der Anteil an Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen potenziell erheblich: *N. gonorrhoeae*-Koinfektion pharyngeal 19% (95%-KI: 10–33%), GRADE (+OOO) und rektal 30% (95%-KI: 15–51%), (GRADE +OOO);[125,129-131] *C. trachomatis*-Koinfektion pharyngeal 14% (95%-KI: 12–17%), GRADE (+++O) und rektal 22% (95%-KI: 10–42%), GRADE (+OOO).[127,129-131]

In einigen Studien wurde der Anteil an Teilnehmenden mit Nachweis von *N. gonorrhoeae* beziehungsweise *C. trachomatis* urethral berichtet, bei denen zusätzlich eine Syphilis diagnostiziert wurde. Es blieb in diesen Studien jedoch aufgrund der Berichterstattung unklar, ob es sich bei den berichteten Fällen um neu diagnostizierte oder bekannte Syphilisinfektionen handelte.[83,118,120]

Condylomata acuminata wurden bei einem erheblichen Anteil der Patienten* mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis* (10%, 95%-KI: 6–17%, GRADE +OOO) beziehungsweise *N. gonorrhoeae* (9%, 95%-KI: 5–16%, GRADE +OOO) berichtet.

Es wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet, wie häufig neu diagnostizierte HIV-, Hepatitis B- oder C-Infektionen im Rahmen des Nachweises eines urethralen Erregers auffielen.

Die Diagnose einer STI ist jedoch grundsätzlich als Indikatorerkrankung für eine unerkannte HIV-Infektion zu werten.[265,266] Daher empfiehlt sowohl die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) als auch die europäische Leitlinie zur HIV-Testung, bei Diagnose einer STI grundsätzlich einen HIV-Test anzubieten.[263,264] Ein erheblicher Anteil von etwa einem Drittel der HIV-Infektionen in Deutschland wird erst mit fortgeschrittenem Immundefekt diagnostiziert,[267] was mit einer erhöhten Morbidität und schlechteren Prognose[268-270] und mit dem unter antiretroviraler Therapie vermeidbarem Risiko der fortgesetzten Transmission[271,272] assoziiert ist. Daher wird das fehlende Angebot eines HIV-Tests bei Beschwerden oder Diagnose einer STI als „verpasste Chance“ gewertet.[273] Faktoren, die in Deutschland mit einem schlechteren Zugang zu Testangeboten beziehungsweise einer späten HIV-Diagnose assoziiert sind, sind sozioökonomische Benachteiligung,[274] Migration aus einem Hochprävalenzland und schlechtere Kenntnisse zu HIV.[275] In Studien waren teils ein höheres Alter[276] und teils ein geringeres Alter[277] mit einer späten HIV-Diagnose beziehungsweise der Inanspruchnahme von Testangeboten assoziiert.

Es ist bei Testangeboten für HIV und weitere STI sinnvoll, die diagnostischen Fenster für die Testung zu berücksichtigen. Für eine HIV-Infektion beträgt das diagnostische Fenster bei Anwendung eines kombinierten Antigen-/Antikörpertests der 4. Generation beispielsweise sechs Wochen.[278]

Die Entscheidung, welche Diagnostik bereits im Rahmen der initialen Diagnosestellung einer Urethritis angeboten wird, hängt daher von verschiedenen Faktoren ab, die in der Anamnese erfasst werden aber auch der ärztlichen Einschätzung unterliegen. Die untenstehende **Tabelle 10** zeigt Beispiele für risikoadaptierte und rationale Testangebote.

Tabelle 10: Risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen.

Situation und entsprechendes rationales und risikoadaptiertes Testangebot	
Personen, die sich <u>nicht</u> in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden…	
Angebot einer unmittelbaren Testung: • HIV-Serologie (kombinierter Antigen-/Antikörpertest der 4. Generation) • Syphilis-Serologie • Hepatitis B- und C-Serologie • Rektale und pharyngeale Erregerabstriche auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ggf. *M. genitalium* Angebot einer erneuten Testung nach Ablauf der diagnostischen Fenster (beziehungsweise Verweis auf andere Test-Angebote): • HIV-Serologie (kombinierter Antigen-/Antikörpertest der 4. Generation) • Syphilis-Serologie	
Personen, die sich in regelmäßiger dreimonatlicher ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden…	
… weil sie **HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)** nutzen	Verweis auf HIV- und Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin („PrEP-Check“) innerhalb der kommenden drei Monate.
… weil sie **mit HIV leben**	Verweis auf Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin (z.B. HIV-Routineuntersuchung) innerhalb der kommenden drei Monate.

Zustimmung zu dieser Tabelle: 93%.

Befindet sich die betreffende Person in regelmäßiger fachärztlicher Behandlung mit Kompetenz im Bereich HIV und STI (zum Beispiel Personen mit PrEP-Nutzung oder mit bekannter, medikamentös kontrollierter HIV-Infektion) empfiehlt die Leitlinienkommission die Testung auf weitere STI beim nächsten geplanten fachärztlichen Kontrolltermin innerhalb der kommenden drei Monate. In dieser Situation ist es von Bedeutung, den*die Ärzt*in über die stattgehabte Urethritis entsprechend zu informieren.

Für Personen, die sich nicht in regelmäßiger fachärztlicher Behandlung mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden, empfiehlt die Leitlinienkommission eine unmittelbare Testung auf HIV, Syphilis, Hepatitis B und C sowie rektale und pharyngeale Erregerabstriche. Nach Ablauf der diagnostischen Fenster soll eine erneute HIV- und Syphilisserologie angeboten werden. Möglichkeiten für die zusätzliche Testung nach Ablauf der diagnostischen Fenster bieten die weitere fachärztliche Versorgung, der*die Hausärzt*in oder Angebote der Test- und Beratungsstellen des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) oder in freier Trägerschaft (zum Beispiel Aidshilfen).

Jeder ärztliche Kontakt mit Diagnose einer STI bietet die Möglichkeit, eine sinnvolle Präventionsarbeit auch im Sinne einer Sekundär- beziehungsweise Tertiärprävention durchzuführen. Bislang unerkannte HIV- und Syphilisinfektionen können detektiert und eine entsprechende Behandlung ermöglicht werden.

Die Durchführung einer Diagnostik auf sexuell übertragbare Erkrankungen ist bei Erkrankungsverdacht eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Durch Verwendung der Kennnummer 32006 ("Erkrankungen oder Verdacht auf Erkrankungen, bei denen eine gesetzliche Meldepflicht besteht, oder Mukoviszidose“) werden die Untersuchungen bei der Ermittlung des arztpraxisspezifischen Fallwertes (‚Laborbonus‘) nicht berücksichtigt.[279] Hierbei ist wichtig, daß die Ausnahmeziffer 32006 einen sogenannten ‚Ziffernkranz‘ öffnet, der die Untersuchung auf alle wesentlichen Erreger (u.a. HIV, Syphilis, Hepatitis B- und C-Virus, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*) ermöglicht. Zusätzlich zur Ausnahmeziffer muss in der Dokumentation eine entsprechende begründende Verdachtsdiagnose erfasst werden.

7.4 Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen

Konsensbasierte Empfehlung		
6.56	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis **sollen** über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere sexuell übertragbare Infektionen aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere: • Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung ca. 50 bis 90% Reduktion des Risikos) • Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (>95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme) • Schutzimpfungen gegen impfpräventable sexuell übertragbare Infektionen	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%) bei sechs Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten.	

Das Risiko für eine erneute Infektion ist nach der initialen Diagnose einer STI deutlich erhöht.[280-282] Nach Meinung der Leitlinienkommission sollen Personen mit der klinischen Diagnose einer Urethritis daher über Maßnahmen der Prävention von HIV-Infektionen und anderen STI aufgeklärt werden.

Durch eine konsistente Nutzung von Kondomen können in hetero- und homosexuellen Kontakten HIV-Infektionen um etwa 70% bis 90% reduziert werden.[283-285] Für andere sexuell übertragene Infektionen, insbesondere für Infektionen mit *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* liegen sehr heterogene Daten

vor, die nahelegen, dass Kondome einen eingeschränkten Schutz mit einer gewissen Risikoreduktion der Transmission bieten.[286]

Bei der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) handelt es sich um eine etablierte und bei adhärenter Einnahme hocheffektive Maßnahme zur Prävention von HIV-Infektionen.[287] Diese biomedizinische Präventionsmaßnahme spielt bei Personen mit einem erhöhten Risiko für HIV-Infektionen eine entscheidende Rolle im Schutz vor HIV-Infektionen. Da weiterhin eine erhebliche Lücke zwischen der Indikation zur Nutzung und der relativ geringen tatsächlichen Inanspruchnahme der PrEP sowie erhebliche regionale Disparitäten in der Implementierung bestehen,[288,289] ist es wichtig, Personen mit einer Indikation zur Einnahme der PrEP über diese präventive Maßnahme zu informieren.[290,291] Gemäß den Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinien kann die Diagnose einer STI ein Beratungsanlass sein und soll als solcher genutzt werden.[287]

Grundsätzlich sollen ärztliche Kontakte auch zur Aufklärung über Schutzimpfungen vor impfpräventablen sexuell übertragbaren Infektionen genutzt werden, dies umfasst zum Beispiel die Schutzimpfung gegen humane Papillomviren (HPV), die in Deutschland geschlechtsunabhängig bis zum Alter von 18 Jahren empfohlen ist[292] und unter Umständen auch in einem höheren Alter noch nachgeholt werden sollte.[293] Weitere Impfungen können in Abhängigkeit vom Risiko für eine Infektion mit den entsprechenden Erregern empfohlen werden, etwa Hepatitis A und B, Meningokokken und Mpox.[292]

In Abhängigkeit von sexuellen Settings und Praktiken ist es teils möglich und sinnvoll, über die Möglichkeit einer Doxycyclin-Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PEP) zu informieren. Die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) hat hierzu eine Stellungnahme publiziert, die entsprechende spezifische Empfehlungen enthält.[294]

Bei der Aufklärung über sinnvolle Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV und andere sexuell übertragbare Infektionen ist zu beachten, dass der Beratungsbedarf von Minderjährigen und jungen Erwachsenen mit erster sexuell übertragener Infektion in der Regel höher ist und altersentsprechend erfolgen sollte. Spezifische Aspekte der Beratung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zum Alter von 25 Jahren und anderer Patient*innengruppen sind in der S2k-Leitlinie STI – Beratung, Diagnostik und Therapie dargestellt.[295]

7.5 Test of Cure (ToC) / Kontrolluntersuchung

Konsensbasierte Empfehlungen		
6.57	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis **sollen** darüber informiert werden, dass bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder bei Wiederauftreten von Symptomen eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen soll.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	
6.58	Bei initialem Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium* **sollte** eine Kontrolluntersuchung zum Test of Cure sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden.	↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Im Regelfall kann nach Diagnose einer Chlamydien-bedingten Urethritis von einem Sistieren der Symptome innerhalb von ein bis zwei Wochen ausgegangen werden.[296] Für die Gonorrhoe gilt, dass Symptome in der Regel innerhalb von einer Woche sistieren. Bei Koinfektionen von Chlamydien und Gonokokken können Symptome auch länger persistieren.[124] Insgesamt kann davon ausgegangen werden,

dass bei einer effektiven Therapie einer akuten Urethritis die Symptome und klinischen Zeichen innerhalb eines Zeitfensters von zwei Wochen abheilen. Bei Persistenz der Symptome und klinischen Zeichen der Urethritis für einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen nach Abschluss der Therapie soll eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen. So ist eine weitere Diagnostik möglich, um ein Therapieversagen, eine Reinfektion oder eine unzureichend behandelte Koinfektion auszuschließen.

Nach Meinung der Leitlinienkommission sollte zudem eine Kontrolluntersuchung innerhalb eines Zeitfensters von sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden.

8 Referenzen

1. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. Jul 2013;66(7):719-25. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
2. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003
3. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Accessed 03.09.2019, https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html
4. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regelwerk Leitlinien, Version 2.1 vom 05.09.2023. Accessed 25.10.2023, https://www.awmf.org/regelwerk/
5. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):401-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. Dec 2011;64(12):1283-93. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. Dec 2011;64(12):1303-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. Dec 2011;64(12):1294-302. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
10. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. Dec 2011;64(12):1277-82. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
11. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. Dec 2011;64(12):1311-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.06.004
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):407-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
13. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2012;106(6):449-56. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualitat der Evidenz (Vertrauen in die Effektschatzer). doi:10.1016/j.zefq.2012.06.013
14. Young A, Toncar A, Wray AA. Urethritis. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
15. Buder S. [Urethritis-spectrum of pathogens, diagnostics and treatment]. *Dermatologie (Heidelb)*. Oct 17 2023;Urethritis – Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie. doi:10.1007/s00105-023-05230-6
16. Sadoghi B, Kränke B, Komericki P, Hutterer G. Sexually transmitted pathogens causing urethritis: A mini-review and proposal of a clinically based diagnostic and therapeutic algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:931765. doi:10.3389/fmed.2022.931765
17. Calas A, Zemali N, Camuset G, et al. Prevalence of urogenital, anal, and pharyngeal infections with Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma genitalium: a cross-sectional study in Reunion island. *BMC Infect Dis*. Jan 21 2021;21(1):95. doi:10.1186/s12879-021-05801-9

18. Cutoiu A, Boda D. Prevalence of Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and Chlamydia trachomatis in symptomatic and asymptomatic patients. *Biomed Rep*. Oct 2023;19(4):74. doi:10.3892/br.2023.1656
19. Jongen VW, Zimmermann HML, Goedhart M, et al. Can we screen less frequently for STI among PrEP users? Assessing the effect of biannual STI screening on timing of diagnosis and transmission risk in the AMPrEP Study. *Sex Transm Infect*. May 2023;99(3):149-155. doi:10.1136/sextrans-2022-055439
20. Ratnappuli A, Bissessor M, Arumugam S, et al. Culture obtained from urethral swab of asymptomatic men who screen positive for Neisseria gonorrhoeae by urine nucleic acid amplification testing. *Sex Transm Infect*. Mar 2022;98(2):139-141. doi:10.1136/sextrans-2020-054690
21. Van Gerwen OT, Camino AF, Sharma J, Kissinger PJ, Muzny CA. Epidemiology, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Trichomonas vaginalis in Men. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2021;73(6):1119-1124. doi:10.1093/cid/ciab514
22. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis*. Feb 7 2020;20(1)doi:10.1186/s12879-020-4831-4
23. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. Aug 1 2019;97(8):548-562P. doi:10.2471/BLT.18.228486
24. Zheng Y, Yu Q, Lin Y, et al. Global burden and trends of sexually transmitted infections from 1990 to 2019: an observational trend study. *Lancet Infect Dis*. Apr 2022;22(4):541-551. doi:10.1016/s1473-3099(21)00448-5
25. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis. *Clin Infect Dis*. Mar 18 2020;doi:10.1093/cid/ciaa293
26. Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. Mycoplasma genitalium Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. *J Clin Microbiol*. Sep 2016;54(9):2278-2283. doi:10.1128/Jcm.01053-16
27. Hart T, Tang WY, Mansoor SAB, Chio MTW, Barkham T. Mycoplasma genitalium in Singapore is associated with Chlamydia trachomatis infection and displays high macrolide and Fluoroquinolone resistance rates. *BMC Infect Dis*. Apr 28 2020;20(1)doi:10.1186/s12879-020-05019-1
28. European Centers for Disease Control. Gonorrhoea. Annual Epidemiological Report for 2019. Accessed 06.11.2023, https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/GONO_AER_2019_Report.pdf
29. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 17. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 190) geändert worden ist. Accessed 13.11.2023, https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/IfSG.pdf
30. Robert Koch-Institut. Gonorrhö (Tripper). Accessed 06.11.2023, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html
31. Rossignol L, Feuillepain L, Ndeikoundam Ngangro N, et al. Estimate of male urethritis incidences in France between 2007 and 2017 with a specific focus on Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections. *BMC Infect Dis*. Jun 27 2019;19(1):561. doi:10.1186/s12879-019-4202-1
32. Gassowski M, Poethko-Müller C, Schlaud M, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in the general population in Germany - a triangulation of data from two population-based health surveys and a laboratory sentinel system. *BMC Public Health*. Jun 3 2022;22(1):1107. doi:10.1186/s12889-022-13456-7

33. Streeck H, Jansen K, Crowell TA, et al. HIV pre-exposure prophylaxis was associated with no impact on sexually transmitted infection prevalence in a high-prevalence population of predominantly men who have sex with men, Germany, 2018 to 2019. *Euro Surveill*. Apr 2022;27(14)doi:10.2807/1560-7917.Es.2022.27.14.2100591
34. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection - A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208107. doi:10.1371/journal.pone.0208107
35. Robert Koch-Institut. Abschlussbericht: Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP). Accessed 06.11.2023, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Abschlussbericht_EvE-PrEP.pdf
36. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, et al. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. *Infection*. Jun 2023;51(3):665-678. doi:10.1007/s15010-022-01919-3
37. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. Apr 2013;56(7):934-42. doi:10.1093/cid/cis1022
38. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of Ureaplasma spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clin Microbiol Rev*. Sep 18 2019;32(4)doi:10.1128/cmr.00137-18
39. Hilton J, Azariah S, Reid M. A case-control study of men with non-gonococcal urethritis at Auckland Sexual Health Service: rates of detection of Mycoplasma genitalium. *Sex Health*. Mar 2010;7(1):77-81. doi:10.1071/sh09092
40. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with Mycoplasma genitalium than with Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect*. Aug 2004;80(4):289-93. doi:10.1136/sti.2003.006817
41. Taylor-Robinson D, Renton A, Jensen JS, et al. Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD AIDS*. Apr 2009;20(4):234-7. doi:10.1258/ijsa.2008.008298
42. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study. *Acta Derm Venereol*. Jun 15 2016;96(5):689-94. doi:10.2340/00015555-2314
43. Soni S, Alexander S, Verlander N, et al. The prevalence of urethral and rectal Mycoplasma genitalium and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect*. Feb 2010;86(1):21-4. doi:10.1136/sti.2009.038190
44. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2001;32(7):995-1003. doi:10.1086/319594
45. Horner PJ, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? *Int J STD AIDS*. October 2002;13(10):667-673. doi:https://dx.doi.org/10.1258/095646202760326408
46. Björnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis--a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS*. May 2000;11(5):292-6. doi:10.1177/095646240001100504
47. Chalker VJ, Jordan K, Ali T, Ison C. Real-time PCR detection of the mg219 gene of unknown function of Mycoplasma genitalium in men with and without non-gonococcal urethritis and their female partners in England. *J Med Microbiol*. Jul 2009;58(Pt 7):895-899. doi:10.1099/jmm.0.009977-0

48. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Hardick J, Quinn TC. Mycoplasma genitalium compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect*. Oct 2009;85(6):438-40. doi:10.1136/sti.2008.035477
49. Gambini D, Decleva I, Lupica L, Ghislanzoni M, Cusini M, Alessi E. Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis*. Apr 2000;27(4):226-9.
50. Dupin N, Bijaoui G, Schwarzinger M, et al. Detection and quantification of Mycoplasma genitalium in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2003;37(4):602-5. doi:10.1086/376990
51. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. *Sex Transm Infect*. Feb 2009;85(1):15-8. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.032730
52. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2002;35(10):1167-73. doi:10.1086/343829
53. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, et al. Association of Ureaplasma urealyticum (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. Mar 2004;31(3):192-5. doi:10.1097/01.olq.0000114653.26951.71
54. Ondondo RO, Whittington WL, Astete SG, Totten PA. Differential association of ureaplasma species with non-gonococcal urethritis in heterosexual men. *Sex Transm Infect*. Aug 2010;86(4):271-5. doi:10.1136/sti.2009.040394
55. Wetmore CM, Manhart LE, Lowens MS, et al. Ureaplasma urealyticum is associated with nongonococcal urethritis among men with fewer lifetime sexual partners: a case-control study. *J Infect Dis*. Oct 15 2011;204(8):1274-82. doi:10.1093/infdis/jir517
56. Agacfidan A, Moncada J, Aydin D, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men With urethritis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. Nov 2001;28(11):630-2.
57. Andersson N, Allard A, Lidgren Y, Boman J, Nylander E. Are Urogenital Symptoms Caused by Sexually Transmitted Infections and Colonizing Bacteria? *J Low Genit Tract Dis*. Jul 01 2021;25(3):232-235. doi:https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000608
58. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Halvorsen TF, Thomassen T, Storvold G, Nordbo SA. Chlamydia trachomatis among young Norwegian men: sexual behavior and genitourinary symptoms. Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. Apr 2007;34(4):245-9.
59. Benn PD, Rooney G, Carder C, et al. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection and the sexual behaviour of men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. Apr 2007;83(2):106-12.
60. Bosnjak Z, Dzijan S, Pavlinic D, et al. Distribution of Chlamydia trachomatis serotypes in clinical urogenital samples from north-eastern Croatia. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Curr Microbiol*. Jun 2012;64(6):552-60. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00284-012-0106-7
61. Coble BI, Nordahl-Akesson E, Vinnerberg A, Kihlstrom E. Urine-based testing for Chlamydia trachomatis using polymerase chain reaction, leucocyte esterase and urethral and cervical smears. *Scand J Clin Lab Invest*. June 2006;66(4):269-278. doi:https://dx.doi.org/10.1080/00365510600608266
62. Deak J, Nagy E. The role of Chlamydia trachomatis in asymptomatic and symptomatic urogenital infections. *Adv Exp Med Biol*. 2000;485:345-50.
63. Esen B, Gozalan A, Sevindi DF, et al. Ureaplasma urealyticum: Presence among Sexually Transmitted Diseases. *Jpn J Infect Dis*. Jan 24 2017;70(1):75-79. doi:https://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.258

64. Frej-Madrzak M, Teryks-Wolyniec D, Jama-Kmiecik A, Sarowska J, Choroszy-Krol I. Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections--Preliminary Report. *Adv*. May-Jun 2015;24(3):441-5. doi:https://dx.doi.org/10.17219/acem/43719
65. Harding-Esch EM, Fuller SS, Chow SC, et al. Diagnostic accuracy of a prototype rapid chlamydia and gonorrhoea recombinase polymerase amplification assay: a multicentre cross-sectional preclinical evaluation. Multicenter Study. *Clin Microbiol Infect*. Mar 2019;25(3):380.e1-380.e7. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.003
66. Harding-Esch EM, Nori AV, Hegazi A, et al. Impact of deploying multiple point-of-care tests with a 'sample first' approach on a sexual health clinical care pathway. A service evaluation. *Sex Transm Infect*. 09 2017;93(6):424-429. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2016-052988
67. Lallemand A, Bremer V, Jansen K, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection in women, heterosexual men and MSM visiting HIV counselling institutions in North Rhine-Westphalia, Germany - should Chlamydia testing be scaled up? *BMC Infect Dis*. Oct 26 2016;16(1):610.
68. Leung A, Eastick K, Haddon LE, Horn CK, Ahuja D, Horner PJ. Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic urethritis. *Int J STD AIDS*. May 2006;17(5):285-8.
69. Libois A, Hallin M, Crucitti T, Delforge M, De Wit S. Prevalence of Mycoplasma genitalium in men with urethritis in a large public hospital in Brussels, Belgium: An observational, cross-sectional study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2018;13(4):e0196217. doi:https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196217
70. Markos AR. The incidence of sexually related conditions in asymptomatic versus symptomatic patients. *Int J STD AIDS*. Sep 2007;18(9):610-2.
71. Nolskog P, Backhaus E, Nasic S, Enroth H. STI with Mycoplasma genitalium-more common than Chlamydia trachomatis in patients attending youth clinics in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Jan 2019;38(1):81-86. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3395-3
72. Orellana MA, Gomez-Lus ML, Lora D. Sensitivity of Gram stain in the diagnosis of urethritis in men. Evaluation Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2012;88(4):284-7. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2011-050150
73. Peters RPH, Verweij SP, Nijsten N, et al. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis*. 26 Jul 2011;11 (no pagination)203. doi:https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-203
74. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis*. Mar 2014;58(5):631-7. PMC3922211. doi:10.1093/cid/cit752
75. Sarier M. Prevalence of polymicrobial infection in urethritis. *Journal of Urological Surgery*. 2019;6(3):180-183. doi:https://dx.doi.org/10.4274/jus.galenos.2019.2405
76. Skerk V, Markovinovic L, Zekan S, et al. The significance of Chlamydia trachomatis in urethritis and prostatitis - differences in therapeutic approach - Croatian experience. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Chemother*. Feb 2009;21(1):63-7.
77. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Prevalence of Mycoplasma genitalium and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis*. Feb 2018;50(2):133-139. doi:https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1366044
78. Underhill G, Hewitt G, McLean L, Randall S, Tobin J, Harindra V. Who has chlamydia? The prevalence of genital tract Chlamydia trachomatis within Portsmouth and South East Hampshire, UK. Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Fam Plann Reprod Health Care*. Jan 2003;29(1):17-20.
79. Varela JA, Otero L, Garcia MJ, et al. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. Multicenter Study. *Sex Transm Dis*. Apr 2003;30(4):280-3.

80. Vives A, Cosentino M, Bassas L, Alonso C, Millan F. Epidemiological, clinical and laboratory differences between male urethral infections due to Haemophilus spp. and those due to Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum: A descriptive study. *Arch Ital Urol Androl*. Dec 21 2021;93(4):468-474. doi:https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2021.4.468
81. Yuguero Torres O, Fernandez J, Justribo E, Gonzalez E, Vena A. Impact of the SARS-COV-2 Pandemic Lockdown on Sexually Transmitted Urethritis in a Spanish Health Region. *Cureus*. Oct 2021;13(10):e18921. doi:https://dx.doi.org/10.7759/cureus.18921
82. Braam JF, van Dam AP, Bruisten SM, et al. Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment. *Sex Transm Dis*. May 1 2022;49(5):360-367. doi:10.1097/OLQ.0000000000001591
83. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. May 2009;28(5):523-6. doi:10.1007/s10096-008-0650-z
84. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, Rosenberg S, Dan M. Prevalence of Mycoplasma genitalium in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *Int J STD AIDS*. Feb 2017;28(2):127-132. doi:10.1177/0956462416630675
85. Guschin A, Ryzhikh P, Rumyantseva T, Gomberg M, Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis*. Feb 3 2015;15:40. doi:10.1186/s12879-015-0781-7
86. Johannisson G, Enström Y, Löwhagen GB, et al. Occurrence and treatment of Mycoplasma genitalium in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS*. May 2000;11(5):324-6. doi:10.1177/095646240001100508
87. Khatib N, Bradbury C, Chalker V, et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS*. May 2015;26(6):388-92. doi:10.1177/0956462414539464
88. Anagrius C, Lore B, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. Dec 2005;81(6):458-62.
89. Berntsson M, Löwhagen GB, Bergström T, et al. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. *Int J STD AIDS*. Mar 2010;21(3):191-4. doi:10.1258/ijsa.2009.009262
90. Iwuji CC, Reeves I, Nambiar K, Richardson D. Diagnostic utility of urethral smears in predicting urethral chlamydia in HIV-infected men. *Int J STD AIDS*. Nov 2008;19(11):741-3. doi:https://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2008.008118
91. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. *Int J STD AIDS*. Jul 2000;11(7):435-9. doi:10.1258/0956462001916209
92. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis*. Feb 2004;57(1):17-20.
93. Ng A, Ross JD. Trichomonas vaginalis infection: How significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? *Int J STD AIDS*. Jan 2016;27(1):63-5. doi:https://dx.doi.org/10.1177/0956462415571372
94. Povlsen K, Bjørnelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of Ureaplasma urealyticum biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Feb 2002;21(2):97-101. doi:10.1007/s10096-001-0665-1
95. Srugo I, Steinberg J, Madeb R, et al. Agents of non-gonococcal urethritis in males attending an Israeli clinic for sexually transmitted diseases. *Isr Med Assoc J*. 01 Jan 2003;5(1):24-27.

96. Tait IA, Hart CA. Chlamydia trachomatis in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners: routine testing by polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect*. Aug 2002;78(4):286-8.
97. van der Veer C, van Rooijen MS, Himschoot M, de Vries HJ, Bruisten SM. Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium: age-specific prevalence and disease burden in men attending a sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. Feb 2016;92(1):83-5. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2015-052118
98. Hovhannisyan G, von Schoen-Angerer T, Babayan K, Fenichiu O, Gaboulaud V. Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrheae strains in three regions of Armenia. Multicenter Study. *Sex Transm Dis*. Sep 2007;34(9):686-8.
99. Mensforth S, Thorley N, Radcliffe K. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. *Int J STD AIDS*. Feb 2018;29(2):157-163. doi:10.1177/0956462417721062
100. Ouzounova-Raykova V, Jordanov D, El-Tibi M, Mitov I. Gonococcal infection in symptomatic and asymptomatic persons seeking medical clinics in Sofia--a 3-year study 2008-2010. *APMIS*. Dec 2011;119(12):864-7. doi:https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02769.x
101. Shipitsyna E, Guschin A, Maximova A, et al. Comparison of microscopy, culture and in-house PCR and NASBA assays for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in Russia. *APMIS*. Feb 2008;116(2):133-8. doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00929.x
102. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Hjelmevoll S, et al. Evaluation of six nucleic acid amplification tests used for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in Russia compared with an international strictly validated real-time porA pseudogene polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. November 2009;23(11):1246-1253. doi:https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03290.x
103. Spiller OB, Rees CL, Morris DJ, Davies RL, Jones LC. Mycoplasma genitalium prevalence in Welsh sexual health patients: Low antimicrobial resistance markers and no association of symptoms to bacterial load. *Microb Pathog*. Feb 2020;139:103872. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103872
104. Wheeler HL, Skinner CJ, Khunda A, Aitken C, Perpanthan D, Staite E. Molecular testing (strand displacement assay) for identification of urethral gonorrhoea in men: can it replace culture as the gold standard? *Int J STD AIDS*. Jun 2005;16(6):430-2.
105. Chra P, Papaparaskevas J, Papadogeorgaki E, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and other sexually-transmitted pathogens among high-risk individuals in Greece. *Germs*. Mar 2018;8(1):12-20. doi:https://dx.doi.org/10.18683/germs.2018.1128
106. Hilmarsdottir I, Arnardottir EM, Johannesdottir ER, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and Antibiotic Resistance-Associated Mutations in Patients at a Sexually Transmitted Infection Clinic in Iceland, and Comparison of the S-DiaMGTV and Aptima Mycoplasma genitalium Assays for Diagnosis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol*. 08 24 2020;58(9):24. doi:https://dx.doi.org/10.1128/JCM.01084-20
107. Salado-Rasmussen K, Tolstrup J, Sedeh FB, Larsen HK, Unemo M, Jensen JS. Clinical Importance of Superior Sensitivity of the Aptima TMA-Based Assays for Mycoplasma genitalium Detection. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol*. 04 20 2022;60(4):e0236921. doi:https://dx.doi.org/10.1128/jcm.02369-21
108. Mulligan V, Lynagh Y, Clarke S, Unemo M, Crowley B. Prevalence, Macrolide Resistance, and Fluoroquinolone Resistance in Mycoplasma genitalium in Men Who Have Sex With Men Attending an Sexually Transmitted Disease Clinic in Dublin, Ireland in 2017-2018. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. 04 2019;46(4):e35-e37. doi:https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000940

109. Ovens KJ, Reynolds-Wright JJ, Cross ELA, Rickwood L, Hassan-Ibrahim MO, Soni S. High rates of treatment failure for Mycoplasma genitalium among men and women attending a sexual health clinic. *BMJ sex*. 04 2020;46(2):132-138. doi:https://dx.doi.org/10.1136/bmjsrh-2019-200384
110. Deza G, Martin-Ezquerra G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect*. Feb 2016;92(1):29-31. doi:10.1136/sextrans-2015-052135
111. Jordan SJ, Toh E, Williams JA, et al. Aetiology and prevalence of mixed-infections and mono-infections in non-gonococcal urethritis in men: a case-control study. *Sex Transm Infect*. Jun 2020;96(4):306-311. doi:10.1136/sextrans-2019-054121
112. Yoshida T, Deguchi T, Meda S, et al. Quantitative detection of Ureaplasma parvum (biovar 1) and Ureaplasma urealyticum (biovar 2) in urine specimens from men with and without urethritis by real-time polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis*. Jun 2007;34(6):416-9. doi:10.1097/01.olq.0000243621.89212.40
113. Arnot DJ, Manavi K, McMillan A. Characteristics of younger and older men with urethral chlamydial infection. *Int J STD AIDS*. Aug 2006;17(8):535-8.
114. Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alos JI. Mycoplasma genitalium in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Mar 2018;36(3):169-171. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.006
115. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Lleo Fernandez M, Girolomoni G. Clinical profile and co-infections of urethritis in males. *Ital J Dermatol Venerol*. 12 2021;156(6):681-685. doi:https://dx.doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06773-5
116. Carne CA, Gibbs J, Delaney A, et al. Prevalence, clinical features and quantification of genital non-viral infections. *Int J STD AIDS*. Apr 2013;24(4):273-7. doi:https://dx.doi.org/10.1177/0956462412472306
117. Harindra V, Tobin JM, Underhill G. Opportunistic chlamydia screening; should positive patients be screened for co-infections? Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J STD AIDS*. Dec 2002;13(12):821-5.
118. Marangoni A, Foschi C, Nardini P, et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and other sexually transmitted coinfections in subjects attending an STD outpatients clinic in Italy. *New Microbiol*. Apr 2012;35(2):215-9.
119. Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, Pitiriga V, Katsambas A, Tsakris A. Chlamydia trachomatis serovar distribution and Neisseria gonorrhoeae coinfection in male patients with urethritis in Greece. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol*. Jun 2010;48(6):2231-4. doi:https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00586-10
120. Shiely F, Hayes K, Horgan M. Comparison of risk factors for prevalent sexually transmitted infections based on attendees at two genitourinary medicine clinics in Ireland. Comparative Study. *Int J STD AIDS*. Jan 2014;25(1):29-39. doi:https://dx.doi.org/10.1177/0956462413491732
121. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Profile of sexually transmitted infections causing urethritis and a related inflammatory reaction in urine among heterosexual males: A flow-cytometry study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2020;15(12):e0242227. doi:https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242227
122. Martin-Saco G, Tristancho A, Arias A, Ferrer I, Milagro A, Garcia-Lechuz JM. Mycoplasma genitalium and sexually transmitted infections: evidences and figures in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. Feb 2022;35(1):76-79. doi:https://dx.doi.org/10.37201/req/091.2021
123. Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Mar 2013;11(3):241-9. doi:https://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.08044.x

124. Ayinde O, Ross JDC. Time to resolution of genital symptoms for uncomplicated gonorrhoea: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect*. Aug 2021;97(5):368-374. doi:10.1136/sextrans-2020-054626
125. McMillan A, Manavi K, Young H. Concurrent gonococcal and chlamydial infections among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS*. May 2005;16(5):357-61.
126. Desdorf R, Andersen NM, Chen M. Mycoplasma genitalium prevalence and macrolide resistance-associated mutations and coinfection with Chlamydia trachomatis in Southern Jutland, Denmark. *APMIS*. Dec 2021;129(12):706-710. doi:https://dx.doi.org/10.1111/apm.13174
127. Annan NT, Sullivan AK, Nori A, et al. Rectal chlamydia--a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men. Multicenter Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2009;85(3):176-9. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.031773
128. de Vrieze NHN, Versteeg B, Bruisten SM, van Rooijen MS, van der Helm JJ, de Vries HJC. Low Prevalence of Urethral Lymphogranuloma Venereum Infections Among Men Who Have Sex With Men: A Prospective Observational Study, Sexually Transmitted Infection Clinic in Amsterdam, the Netherlands. Observational Study. *Sex Transm Dis*. 09 2017;44(9):547-550. doi:https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000657
129. Koedijk FD, van Bergen JE, Dukers-Muijrers NH, et al. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS*. Sep 2012;23(9):626-31. doi:https://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2012.011378
130. Reinton N, Moi H, Olsen AO, et al. Anatomic distribution of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium infections in men who have sex with men. *Sexual Health*. Jul 2013;10(3):199-203. doi:https://dx.doi.org/10.1071/SH12092
131. van Liere GA, Hoebe CJ, Dukers-Muijrers NH. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. Feb 2014;90(1):58-60. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051248
132. Hollingsworth JM, Rogers MA, Krein SL, et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. Sep 17 2013;159(6):401-10. doi:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00006
133. Nacey JN, Delahunt B, Tulloch AG. The assessment of catheter-induced urethritis using an experimental dog model. *J Urol*. Sep 1985;134(3):623-5. doi:10.1016/s0022-5347(17)47315-0
134. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol*. Jun 2008;15(6):481-5. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02075.x
135. Breyer BN, Shindel AW. Recreational urethral sounding is associated with high risk sexual behaviour and sexually transmitted infections. *BJU Int*. Sep 2012;110(5):720-5. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10810.x
136. Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Marcelissen TA, et al. Development of a Management Algorithm for Acute and Chronic Radiation Urethritis and Cystitis. *Urol Int*. 2022;106(1):63-74. doi:10.1159/000515716
137. Okeke LI. Soap induced urethral pain in boys. *West Afr J Med*. Jan-Mar 2004;23(1):48-9. doi:10.4314/wajm.v23i1.28081
138. Wetmore CM, Manhart LE, Golden MR. Idiopathic urethritis in young men in the United States: prevalence and comparison to infections with known sexually transmitted pathogens. *J Adolesc Health*. Nov 2009;45(5):463-72. doi:10.1016/j.jadohealth.2009.06.024
139. Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, et al. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis. *mBio*. Oct 26 2022;13(5):e0221322. doi:10.1128/mbio.02213-22

140. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, et al. Urethral Microbiota in Men: Association of Haemophilus influenzae and Mycoplasma penetrans With Nongonococcal Urethritis. *Clin Infect Dis*. Oct 5 2021;73(7):e1684-e1693. doi:10.1093/cid/ciaa1123
141. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, et al. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201380. doi:10.1371/journal.pone.0201380
142. Manhart LE, Khosropour CM, Liu C, et al. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of Leptotrichia/Sneathia spp. with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. Dec 2013;40(12):944-9. doi:10.1097/olq.0000000000000054
143. Eyer de Jesus L, Fazecas T, Anderson KM, Dekermacher S. Idiopathic hemorrhagic urethritis of childhood. *J Pediatr Urol*. Oct 2020;16(5):690-699. doi:10.1016/j.jpurol.2020.07.021
144. Degheili JA, Dickson AP. Childhood and adolescent idiopathic urethritis: what does the current literature say? *J Pediatr Urol*. Jun 2020;16(3):276-283. doi:10.1016/j.jpurol.2020.02.001
145. Henderson L, Farrelly P, Dickson AP, Goyal A. Management strategies for idiopathic urethritis. *J Pediatr Urol*. Feb 2016;12(1):35.e1-5. doi:10.1016/j.jpurol.2015.07.002
146. Hooton TM, Roberts MC, Roberts PL, Holmes KK, Stamm WE, Kenny GE. Prevalence of Mycoplasma genitalium determined by DNA probe in men with urethritis. *Lancet*. Feb 6 1988;1(8580):266-8. doi:10.1016/s0140-6736(88)90350-9
147. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Hay PE. Mycoplasma genitalium in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. Jan 2004;15(1):21-5. doi:10.1258/095646204322637209
148. Wikström A, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect*. Aug 2006;82(4):276-9. doi:10.1136/sti.2005.018598
149. Maeda SI, Tamaki M, Kojima K, et al. Association of Mycoplasma genitalium persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2001;28(8):472-6.
150. Rietmeijer CA, Mettenbrink CJ. Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. *Sex Transm Dis*. Jan 2012;39(1):18-20. doi:10.1097/OLQ.0b013e3182354da3
151. Sarier M, Sepin N, Duman I, et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? *Andrologia*. Dec 2018;50(10):e13143. doi:10.1111/and.13143
152. Leipertz G, Chambers L, Lowens S, et al. P796 Reassessing the gram stain smear (GSS) polymorphonuclear leukocyte (PMN) cutoff for diagnosing non-gonococcal urethritis (NGU). *Sex Transm Infect*. 2019;95(Suppl 1):A339-A339. doi:10.1136/sextrans-2019-sti.850
153. Moi H, Hartgill U, Skullerud KH, Reponen EJ, Syvertsen L, Moghaddam A. Microscopy of Stained Urethral Smear in Male Urethritis; Which Cutoff Should be Used? *Sex Transm Dis*. Mar 2017;44(3):189-194. doi:10.1097/olq.0000000000000565
154. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. Oct 2016;27(11):928-37. doi:10.1177/0956462416648585
155. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. Jul 23 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1
156. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Accessed 20.10.203, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044
157. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Harnwegsinfektionen im Kindesalter – Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Accessed 16.01.204, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-004

158. Sarier M, Kukul E. Classification of non-gonococcal urethritis: a review. *Int Urol Nephrol*. Jun 2019;51(6):901-907. doi:10.1007/s11255-019-02140-2
159. Jordan SJ, Toh E, Williams JA, et al. No Pathogen-Specific Sign or Symptom Predicts the Etiology of Monomicrobial Nongonococcal Urethritis in Men. *Sex Transm Dis*. May 2020;47(5):329-331. doi:10.1097/olq.0000000000001158
160. Horner PJ, Cain D, McClure M, et al. Association of antibodies to Chlamydia trachomatis heat-shock protein 60 kD with chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. Apr 1997;24(4):653-60. doi:10.1093/clind/24.4.653
161. Krieger JN, Hooton TM, Brust PJ, Holmes KK, Stamm WE. Evaluation of chronic urethritis. Defining the role for endoscopic procedures. *Arch Intern Med*. Mar 1988;148(3):703-7.
162. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother*. Oct 2006;12(5):283-6. doi:10.1007/s10156-006-0466-7
163. Chandeying V, Skov S, Tabrizi SN, Kemapunmanus M, Garland S. Can a two-glass urine test or leucocyte esterase test of first-void urine improve syndromic management of male urethritis in southern Thailand? *Int J STD AIDS*. Apr 2000;11(4):235-40. doi:10.1258/0956462001915769
164. Hananta IPY, van Dam AP, Bruisten SM, van der Loeff MFS, Soebono H, Christiaan de Vries HJ. Value of light microscopy to diagnose urogenital gonorrhoea: a diagnostic test study in Indonesian clinic-based and outreach sexually transmitted infections services. *BMJ Open*. Aug 11 2017;7(8):e016202. doi:10.1136/bmjopen-2017-016202
165. Harryman L, Scofield S, Macleod J, et al. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of Neisseria gonorrhoeae from genital and extra-genital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect*. Feb 2012;88(1):27-31. doi:10.1136/sextrans-2011-050075
166. Ho MK, Lo JY, Lo AC, Cheng FK, Chan FK. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. *Sex Transm Infect*. Sep 2009;85(5):322-5. doi:10.1136/sti.2008.035220
167. Aravinda A, Sood S, Chaudhry R, Kapil A, Sharma PK, Gupta S. A pilot study to determine Neisseria gonorrhoeae-Chlamydia trachomatis coinfection rates in symptomatic patients attending STI Clinics, New Delhi, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(3):367-371. doi:https://dx.doi.org/10.25259/IJDVL_21_19
168. Geisler WM, Yu S, Hook EW, 3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis*. Oct 2005;32(10):630-4. doi:10.1097/01.olq.0000175390.45315.a1
169. Jahan F, Shamsuzzaman SM, Akter S. Diagnosis of common bacterial causes of urethritis in men by Gram stain, culture and multiplex PCR. *Malays J Pathol*. Dec 2014;36(3):175-80.
170. Leslie DE, Azzato F, Ryan N, Fyfe J. An assessment of the Roche Amplicor Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae multiplex PCR assay in routine diagnostic use on a variety of specimen types. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2003;27(3):373-9.
171. Martin DH, Cammarata C, Van Der Pol B, et al. Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for Neisseria gonorrhoeae. *J Clin Microbiol*. Oct 2000;38(10):3544-9. doi:10.1128/JCM.38.10.3544-3549.2000
172. Morency P, Dubois MJ, Gresenguet G, et al. Aetiology of urethral discharge in Bangui, Central African Republic. *Sex Transm Infect*. Apr 2001;77(2):125-9. doi:10.1136/sti.77.2.125
173. Van Der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, et al. Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. *J Clin Microbiol*. Mar 2001;39(3):1008-16. doi:10.1128/JCM.39.3.1008-1016.2001
174. Robert Koch-Institut. Gonokokken-Resistenzsurveillance (Go-Surv-AMR). Accessed 18.12.2023, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET_inhalt.html

175. Bhalla P, Baveja UK, Chawla R, et al. Simultaneous detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis by PCR in genitourinary specimens from men and women attending an STD clinic. *J Commun Dis*. Mar 2007;39(1):1-6.
176. Chernesky MA, Martin DH, Hook EW, et al. Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine and urethral swabs. *J Clin Microbiol*. Jan 2005;43(1):127-31. doi:10.1128/JCM.43.1.127-131.2005
177. Ferrero DV, Meyers HN, Ferrero GM, Schultz DE. Self-collected glans/meatal 'dry' swab specimen and NAAT technology detects Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae - implications for public policy changes. *Int J STD AIDS*. Sep 2017;28(10):985-990. doi:10.1177/0956462416684693
178. Taylor SN, Liesenfeld O, Lillis RA, et al. Evaluation of the Roche cobas(R) CT/NG test for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine. *Sex Transm Dis*. Jul 2012;39(7):543-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824e26ff
179. Van Der Pol B, Taylor SN, Lebar W, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec TM Neisseria gonorrhoeae Qx amplified DNA assay on the BD Viper TM system with XTR TM technology. *Sex Transm Dis*. 2012;39(2):147-53. doi:https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182372fd8
180. Wang QY, Zheng LQ, Li RH, Zheng Y, Chen X, Li Q. Clinician-collected urethra swab: A good alternative sample type using cobas 4800 system for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in men. *J Clin Lab Anal*. Sep 2020;34(9):e23331. doi:10.1002/jcla.23331
181. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Agne-Stadling I, et al. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2009;23(3):268-76. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03038.x
182. Taylor SN, Van Der Pol B, Lillis R, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec Chlamydia trachomatis Qx amplified DNA assay on the BD Viper system with XTR technology. *Sex Transm Dis*. Jul 2011;38(7):603-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31820a94d2
183. Van Der Pol B, Quinn TC, Gaydos CA, et al. Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol*. Mar 2000;38(3):1105-12. doi:10.1128/JCM.38.3.1105-1112.2000
184. Gaydos CA, Manhart LE, Taylor SN, et al. Molecular Testing for Mycoplasma genitalium in the United States: Results from the AMES Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol*. Nov 2019;57(11)doi:10.1128/JCM.01125-19
185. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, et al. The Efficacy of Azithromycin for the Treatment of Genital Mycoplasma genitalium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2015;61(9):1389-1399. doi:10.1093/cid/civ644
186. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating Mycoplasma genitalium infection. *Int J STD AIDS*. Oct 2017;28(11):1106-1114. doi:10.1177/0956462416688562
187. Sokoll PR, Migliavaca CB, Siebert U, Schmid D, Arvandi M. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection among HIV PrEP users: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. Aug 2023;99(5):351-359. doi:10.1136/sextrans-2022-055687
188. Kenyon C, De Baetselier I, Vanbaelen T, Buyze J, Florence E. The Population-Level Effect of Screening for Mycoplasma genitalium on Antimicrobial Resistance: A Quasi-Experimental Study. *Sex Transm Dis*. Sep 1 2021;48(9):629-634. doi:10.1097/olq.0000000000001404
189. Smieszek T, White PJ. Apparently-Different Clearance Rates from Cohort Studies of Mycoplasma genitalium Are Consistent after Accounting for Incidence of Infection, Recurrent Infection, and Study Design. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149087. doi:10.1371/journal.pone.0149087
190. Berry L, Stanley B. Comparison of self-collected meatal swabs with urine specimens for the diagnosis of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in men. *J Med Microbiol*. Feb 2017;66(2):134-136. doi:10.1099/jmm.0.000428

191. Dize L, Agreda P, Quinn N, Barnes MR, Hsieh YH, Gaydos CA. Comparison of self-obtained penile-meatal swabs to urine for the detection of C. trachomatis, N. gonorrhoeae and T. vaginalis. *Sex Transm Infect*. Jun 2013;89(4):305-7. doi:10.1136/sextrans-2012-050686
192. Dize L, Barnes P, Jr., Barnes M, et al. Performance of self-collected penile-meatal swabs compared to clinician-collected urethral swabs for the detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, and Mycoplasma genitalium by nucleic acid amplification assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2016;86(2):131-5. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.018
193. Magooa MP, Muller EE, Gumede L, Lewis DA. Determination of Neisseria gonorrhoeae susceptibility to ciprofloxacin in clinical specimens from men using a real-time PCR assay. *Int J Antimicrob Agents*. Jul 2013;42(1):63-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.026
194. Sanchez NO, Perez NF, Martinez SB. Evaluation of the viasure Neisseria gonorrhoeae ciprofloxacin resistant assay for the simultaneous identification and direct detection of ciprofloxacin susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Dec 2022;104(4):115798. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2022.115798
195. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Antibiotika: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. Accessed 07.12.2023, https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-fluorchinolone.html
196. Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, et al. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral Mycoplasma genitalium: Impact on Treatment Outcome and Resistance. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2017;64(3):250-256. doi:10.1093/cid/ciw719
197. Wood GE, Jensen NL, Astete S, et al. Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. Mycoplasma genitalium Strains and Their Association with Treatment Outcomes. *J Clin Microbiol*. Oct 19 2021;59(11):e0081921. doi:10.1128/JCM.00819-21
198. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Glob Antimicrob Re*. Sep 2019;18:118-121. doi:10.1016/j.jgar.2019.06.015
199. Australasian Sexual and Reproductive Health Alliance, Australian Management Guidelines for use in Primary Care. Mycoplasma genitalium. Accessed 07.12.2023, https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium/
200. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). Accessed 27.11.2020, https://www.bashhguidelines.org/media/1198/mg-2018.pdf
201. Bharara T, Bhalla P. Study of gonococcal and chlamydial urethritis: Old culprits with a new story. *J Family Med Prim Care*. Sep 2022;11(9):5551-5555. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_10_21
202. Renton A, Filatova E, Ison C, et al. Performance of direct fluorescent antibody tests for routine diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russian sexually transmitted disease clinics. *Int J STD AIDS*. Dec 2008;19(12):851-5. doi:10.1258/ijsa.2008.008149
203. Tanaka M, Nakayama H, Sagiyama K, et al. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of Chlamydia trachomatis in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. *J Clin Pathol*. May 2000;53(5):350-4. doi:10.1136/jcp.53.5.350
204. Bartoletti R, Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? *Eur Urol Focus*. Jan 2019;5(1):29-35. doi:10.1016/j.euf.2018.10.006
205. Horner P, Blee K, O'Mahony C, et al. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. Feb 2016;27(2):85-96. doi:10.1177/0956462415586675

206. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M. 2018 UK national guideline for the management of infection with Neisseria gonorrhoeae. *Int J STD AIDS*. Jan 2020;31(1):4-15. doi:10.1177/0956462419886775
207. Australasian Sexual and Reproductive Health Alliance, Australian Management Guidelines for use in Primary Care. Urethritis - penile. Accessed 23.10.2023, https://sti.guidelines.org.au/syndromes/urethritis-penile/
208. Anker B, Jaffar S, Patani H, Bristow CC, Sukhija-Cohen AC. Clinical Factors Associated With Accurate Presumptive Treatment of Neisseria gonorrhoeae Infections in Men Who Have Sex with Men and Transgender Women. *Clin Infect Dis*. Nov 2 2021;73(9):e3156-e3162. doi:10.1093/cid/ciaa1828
209. Breslin K, Tuchman L, Hayes KL, Badolato G, Goyal MK. Sensitivity and Specificity of Empiric Treatment for Sexually Transmitted Infections in a Pediatric Emergency Department. *J Pediatr*. Oct 2017;189:48-53. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.050
210. Allen KS, Hinrichs R, Heumann CL, et al. Findings From a Scoping Review: Presumptive Treatment for Chlamydiatrachomatis and Neisseria gonorrhoeae in the United States, 2006-2021. *Sex Transm Dis*. Apr 1 2023;50(4):209-214. doi:10.1097/OLQ.0000000000001762
211. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Infektionen mit Chlamydia trachomatis (AWMF-Register Nr. 059/005). Accessed 22.10.2020, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf
212. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe (AWMF-Register Nr. 059/004). Accessed 22.10.2020, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf
213. Nguyen PTT, Pham HV, Van DH, Pham LV, Nguyen HT, Nguyen HV. Randomized controlled trial of the relative efficacy of high-dose intravenous ceftriaxone and oral cefixime combined with doxycycline for the treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae co-infection. *BMC Infect Dis*. Jul 9 2022;22(1):607. doi:10.1186/s12879-022-07595-w
214. Bížová B, Procházka P, Nyčová E, et al. Single-dose cefixime 800 mg plus doxycycline 100 mg twice a day for 7 days compared with single-dose ceftriaxone 1 g plus single-dose azithromycin 2 g for treatment of urogenital, rectal, and pharyngeal gonorrhoea: a randomised clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. Nov 18 2023;doi:10.1016/j.cmi.2023.11.006
215. Geisler W, Uniyal A, Lee J, et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. 2015;373(26):2512-2521. doi:10.1056/NEJMoa1502599
216. Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single-dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:177-83. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.177
217. Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:185-92. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.185
218. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med*. Sep 24 1992;327(13):921-5. doi:10.1056/nejm199209243271304
219. Nilsen A, Halsos A, Johansen A, et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med*. Oct 1992;68(5):325-7. doi:10.1136/sti.68.5.325
220. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. *JAMA*. Aug 16 1995;274(7):545-9.

221. Steingrímsson O, Olafsson JH, Thórarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by C. trachomatis and U. urealyticum in men. *Sex Transm Dis*. Jan-Feb 1994;21(1):43-6. doi:10.1097/00007435-199401000-00009
222. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens - A randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):163-170. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq074
223. Swanston WH, Prabhakar P, Barrow L, Mahabir BS, Furlonge C. Single dose (direct observed) azithromycin therapy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in STD clinic attenders with genital discharge in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J*. 2001;50(3):198-202.
224. Yasuda M, Ito S, Kido A, et al. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3116-8. doi:https://dx.doi.org/10.1093/jac/dku221
225. Shams ur R, Khan A, Amanullah, Akhter K. Clinical efficacy of the various drugs used in the treatment of gonorrhoeae. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2009;21(4):28-30.
226. Hook E, Golden M, Taylor S, et al. Efficacy and safety of single dose oral delafloxacin compared with intramuscular ceftriaxone for uncomplicated gonorrhea treatment: an open-label, non-inferiority, Phase 3, multicenter, randomized study. 2019. doi:10.1097/OLQ.0000000000000971 https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02119645/full
227. de Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, et al. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomycin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(5):706-717. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2821%2900625-3
228. Ross J, Harding J, Duley L, et al. Gentamicin as an alternative to ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the G-TOG non-inferiority RCT. 2019;23(20):1-104. doi:10.3310/hta23200 https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01963161/full
229. Ross J, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. 2019;393(10190):2511-2520. doi:10.1016/S0140-6736(18)32817-4 https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01941719/full
230. Chen MY, McNulty A, Avery A, et al. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(8):833-842. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2819%2930116-1
231. Taylor S, Marrazzo J, Batteiger B, et al. Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhea. 2018;379(19):1835-1845. doi:10.1056/NEJMoa1706988 https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01655492/full
232. Yang KJ, Kojima N, Bristow CC, Klausner JD. Effectiveness of Cefixime for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae Infection at 3 Anatomic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. Mar 1 2023;50(3):131-137. doi:10.1097/OLQ.0000000000001742
233. Ito S, Yasuda M, Hatazaki K, et al. Microbiological efficacy and tolerability of a single-dose regimen of 1 g of ceftriaxone in men with gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2559-62. doi:https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw180
234. Yuan Z, He C, Yan S, Ke Y, Tang W. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):507-12. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.031

235. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. Oct 15 2014;59(8):1083-91. doi:10.1093/cid/ciu521
236. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. *N Engl J Med*. Jun 23 2016;374(25):2504-6. doi:10.1056/NEJMc1512757
237. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by Neisseria gonorrhoeae. *Int J Urol*. Sep 2008;15(9):837-42. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02100.x
238. Tapsall J, Read P, Carmody C, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol*. May 2009;58(Pt 5):683-687. doi:10.1099/jmm.0.007641-0
239. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill*. Feb 10 2011;16(6)
240. 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):1-3.
241. Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, et al. Combination Therapy for Mycoplasma genitalium, and New Insights Into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure. *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):813-823. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1058
242. Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of Mycoplasma genitalium Infection: Efficacy and Tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1461-1468. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1031
243. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1228-36. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1162
244. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of Mycoplasma genitalium Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy477
245. Chua TP, Danielewski J, Bodiyabadu K, et al. Impact of 16S rRNA Single Nucleotide Polymorphisms on Mycoplasma genitalium Organism Load with Doxycycline Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. May 17 2022;66(5):e0024322. doi:10.1128/aac.00243-22
246. Horner P, Ingle SM, Garrett F, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. Feb 2018;94(1):14-20. doi:10.1136/sextrans-2016-053060
247. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study. *Int J STD AIDS*. Oct 2008;19(10):676-9. doi:10.1258/ijsa.2008.008038
248. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, et al. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Infection. *Emerg Infect Dis*. Feb 2018;24(2):328-335. doi:10.3201/eid2402.170902
249. Glaser AM, Geisler WM, Ratliff AE, Xiao L, Waites KB, Gaisa M. Two cases of multidrug-resistant genitourinary Mycoplasma genitalium infection successfully eradicated with minocycline. *Int J STD AIDS*. Apr 2019;30(5):512-514. doi:10.1177/0956462418816757
250. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, et al. Efficacy of standard therapies against Ureaplasma species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2015;91(5):308-313. doi:https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051859

251. Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with Trichomonas vaginalis in men. *Br J Vener Dis*. Apr 1978;54(2):81-3. doi:10.1136/sti.54.2.81
252. Sherrard J, Pitt R, Hobbs KR, et al. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) United Kingdom national guideline on the management of Trichomonas vaginalis 2021. *Int J STD AIDS*. Jul 2022;33(8):740-750. doi:10.1177/09564624221103035
253. Anjaeyulu R, Gupte SA, Desai DB. Single-dose treatment of trichomonal vaginitis: a comparison of tinidazole and metronidazole. *J Int Med Res*. 1977;5(6):438-41. doi:10.1177/030006057300100210
254. P OP, Jetsawangsri T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis*. Sep-Oct 1992;19(5):295-7. doi:10.1097/00007435-199209000-00011
255. Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):Cd000218. doi:10.1002/14651858.Cd000218
256. Trelle S, Shang A, Nartey L, Cassell JA, Low N. Improved effectiveness of partner notification for patients with sexually transmitted infections: systematic review. *BMJ*. Feb 17 2007;334(7589):354. doi:10.1136/bmj.39079.460741.7C
257. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep*. Nov 7 2008;57(Rr-9):1-83; quiz CE1-4.
258. Kachur R, Hall W, Coor A, Kinsey J, Collins D, Strona FV. The Use of Technology for Sexually Transmitted Disease Partner Services in the United States: A Structured Review. *Sex Transm Dis*. Nov 2018;45(11):707-712. doi:10.1097/olq.0000000000000864
259. Pellowski J, Mathews C, Kalichman MO, Dewing S, Lurie MN, Kalichman SC. Advancing Partner Notification Through Electronic Communication Technology: A Review of Acceptability and Utilization Research. *J Health Commun*. Jun 2016;21(6):629-37. doi:10.1080/10810730.2015.1128020
260. Clark JL, Segura ER, Oldenburg CE, et al. Traditional and Web-Based Technologies to Improve Partner Notification Following Syphilis Diagnosis Among Men Who Have Sex With Men in Lima, Peru: Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. Jul 3 2018;20(7):e232. doi:10.2196/jmir.9821
261. John SA, Starks TJ, Rendina HJ, Parsons JT, Grov C. High willingness to use novel HIV and bacterial sexually transmitted infection partner notification, testing, and treatment strategies among gay and bisexual men. *Sex Transm Infect*. May 2020;96(3):173-176. doi:10.1136/sextrans-2019-053974
262. Khan A, Fortenberry JD, Juliar BE, Tu W, Orr DP, Batteiger BE. The prevalence of chlamydia, gonorrhea, and trichomonas in sexual partnerships: implications for partner notification and treatment. *Sex Transm Dis*. Apr 2005;32(4):260-4. doi:10.1097/01.olq.0000161089.53411.cb
263. Gökengin D, Wilson-Davies E, Nazlı Zeka A, et al. 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2021;35(5):1043-1057. doi:10.1111/jdv.17139
264. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Accessed 13.11.2023, https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336323/9789241550581-eng.pdf?sequence=1
265. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PLoS One*. 2013;8(1):e52845. doi:10.1371/journal.pone.0052845
266. Søgaard OS, Lohse N, Østergaard L, et al. Morbidity and risk of subsequent diagnosis of HIV: a population based case control study identifying indicator diseases for HIV infection. *PLoS One*. 2012;7(3):e32538. doi:10.1371/journal.pone.0032538

267. an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, et al. Schätzung der Anzahl von HIV-Neuinfektionen im Jahr 2021 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2021 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;47:3-18. doi:10.25646/10814
268. The Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. *BMC Infect Dis*. Oct 7 2020;20(1):728. doi:10.1186/s12879-020-05261-7
269. Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):119-29. doi:10.1016/s0140-6736(02)09411-4
270. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS Res Ther*. Feb 16 2017;14(1):8. doi:10.1186/s12981-016-0129-4
271. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. Jun 15 2019;393(10189):2428-2438. doi:10.1016/s0140-6736(19)30418-0
272. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. Jul 12 2016;316(2):171-81. doi:10.1001/jama.2016.5148
273. Saleem K, Ting EL, Loh AJW, et al. Missed opportunities for HIV testing among those who accessed sexually transmitted infection (STI) services, tested for STIs and diagnosed with STIs: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. Apr 2023;26(4):e26049. doi:10.1002/jia2.26049
274. Pantke A, Hoebel J, An der Heiden M, et al. The impact of regional socioeconomic deprivation on the timing of HIV diagnosis: a cross-sectional study in Germany. *BMC Infect Dis*. Mar 17 2022;22(1):258. doi:10.1186/s12879-022-07168-x
275. Kuehne A, Koschollek C, Santos-Hövener C, et al. Impact of HIV knowledge and stigma on the uptake of HIV testing - Results from a community-based participatory research survey among migrants from sub-Saharan Africa in Germany. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194244. doi:10.1371/journal.pone.0194244
276. Spornraft-Ragaller P, Boashie U, Stephan V, Schmitt J. Analysis of risk factors for late presentation in a cohort of HIV-infected patients in Dresden: positive serology for syphilis in MSM is a determinant for earlier HIV diagnosis. *Infection*. Dec 2013;41(6):1145-55. doi:10.1007/s15010-013-0476-1
277. Marcus U, Gassowski M, Kruspe M, Drewes J. Recency and frequency of HIV testing among men who have sex with men in Germany and socio-demographic factors associated with testing behaviour. *BMC Public Health*. Jul 30 2015;15:727. doi:10.1186/s12889-015-1945-5
278. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Version vom 03.09.2020. Accessed 13.11.2023, https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2021-06-verlaengert.pdf
279. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Fassung mit Wirkung vom 1. Juli 2024, Online-Version. Accessed 14.08.2024, https://www.kbv.de/html/online-ebm.php
280. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med*. Oct 17 2006;145(8):564-72. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00005
281. Rietmeijer CA, Van Bemmelen R, Judson FN, Douglas JM, Jr. Incidence and repeat infection rates of Chlamydia trachomatis among male and female patients in an STD clinic: implications for

screening and rescreening. *Sex Transm Dis*. Feb 2002;29(2):65-72. doi:10.1097/00007435-200202000-00001
282. Lang AS, An der Heiden M, Jansen K, Sailer A, Bremer V, Dudareva S. Not again! Effect of previous test results, age group and reason for testing on (re-)infection with Chlamydia trachomatis in Germany. *BMC Infect Dis*. Aug 25 2018;18(1):424. doi:10.1186/s12879-018-3323-2
283. Giannou FK, Tsiara CG, Nikolopoulos GK, et al. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. Aug 2016;16(4):489-99. doi:10.1586/14737167.2016.1102635
284. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 1 2015;68(3):337-44. doi:10.1097/qai.0000000000000461
285. Johnson WD, O'Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *AIDS*. Jul 17 2018;32(11):1499-1505. doi:10.1097/qad.0000000000001832
286. Warner L, Stone KM, Macaluso M, Buehler JW, Austin HD. Condom use and risk of gonorrhea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis*. Jan 2006;33(1):36-51. doi:10.1097/01.olq.0000187908.42622.fd
287. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP). Accessed 28.09.2023, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-008
288. Marcus U, Schmidt D, Schink SB, Koppe U. Analysis of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) needs and PrEP use in Germany among men who have sex with men. *Z Gesundh Wiss*. Mar 4 2022:1-17. doi:10.1007/s10389-022-01699-y
289. Werner RN, Gaskins M, Ahrens J, et al. Knowledge and use of HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in Berlin - A multicentre, cross-sectional survey. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204067. doi:10.1371/journal.pone.0204067
290. Kutscha F, Gaskins M, Sammons M, Nast A, Werner RN. HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Counseling in Germany: Knowledge, Attitudes and Practice in Non-governmental and in Public HIV and STI Testing and Counseling Centers. *Front Public Health*. 2020;8:298. doi:10.3389/fpubh.2020.00298
291. Sammons MK, Gaskins M, Kutscha F, Nast A, Werner RN. HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP): Knowledge, attitudes and counseling practices among physicians in Germany - A cross-sectional survey. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250895. doi:10.1371/journal.pone.0250895
292. Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epidemiologisches Bulletin*. 2023;(4):3-68. doi:10.25646/10829.4
293. Gross GE, Werner RN, Avila Valle GL, et al. German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions. *J Dtsch Dermatol Ges*. Mar 2021;19(3):479-494. doi:10.1111/ddg.14438
294. Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, Spornraft-Ragaller P, Brockmeyer NH, German STIS. Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *J Dtsch Dermatol Ges*. Mar 2024;22(3):466-478. doi:10.1111/ddg.15282
295. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Sexuell übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik, Therapie. Accessed 27.08.2024, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-006
296. Chambers LC, Hughes JP, Glick SN, et al. Resolution of Symptoms and Resumption of Sex After Diagnosis of Nongonococcal Urethritis Among Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. Oct 2019;46(10):676-682. doi:10.1097/olq.0000000000001040

Versionsnummer: **1.0**

Erstveröffentlichung: **10/2024**

Nächste Überprüfung geplant: **09/2029**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online