### RICARDO N. WERNER¹ UND KLAUS JANSEN². BERLIN

# S3-Leitlinie Urethritis – Was ist neu?

Im September 2024 wurde die syndromorientierte S3-Leitlinie "Management der Urethritis bei männlichen\* Jugendlichen und Erwachsenen" von den beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Die Leitlinie enthält neben Empfehlungen zur Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Therapie und Beratung auch Hinweise zur Indikationsstellung für eine empirische antibiotische Therapie noch vor Erhalt des Erregernachweises.

Die Urethritis (Harnröhrenentzündung) wird durch verschiedene, überwiegend sexuell übertragene Erreger verursacht, darunter Bakterien wie Chlamydia trachomatis (CT), Neisseria gonorrhoeae (NG) und Mycoplasma genitalium (MG). Die Unterscheidung der Erreger und der Ausschluss von Koinfektionen alleine anhand klinischer Merkmale sind nicht zuverlässig möglich. Dennoch wird in der praktischen Versorgungssituation oftmals schon vor dem Vorliegen eines Erregernachweises eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet, etwa aufgrund einer ausgeprägten klinischen Symptomatik.

In Federführung durch die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) wurde erstmalig eine syndromorientierte und evidenzbasierte S3-Leitlinie zum klinischen Management von männlichen\* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer Urethritis entwickelt.

Im vorliegenden Artikel werden die wichtigsten Empfehlungen und Neuerungen der Leitlinie zusammengefasst. Weiterführende Informationen finden sich in der Langfassung auf den Seiten der AWMF (https://register.awmf.org/ de/leitlinien/detail/013-099).

### **AUF EINEN BLICK - WAS IST NEU?**

· Syndromorientierte, evidenzbasierte Herangehensweise bei Verdacht auf penile Urethritis unter Berück-

- sichtigung der Erregerepidemiologie und möglicher Koinfektionen
- Praktisches Flussdiagramm für das klinische Management (Abb. 1)
- · Konkrete Empfehlungen zur Indikationsstellung für eine empirische Antibiotikatherapie vor dem labordiagnostischen oder mikrobiologischen Erregernachweis
- Hinweise zur Klassifikation als gonorrhoische oder nicht-gonorrhoische Urethritis basierend auf klinischen und mikroskopischen Befunden
- · Verzicht auf Azithromycin in der empirischen Erstlinienbehandlung der Urethritis, um die Entstehung von Resistenzen bei NG und MG nicht weiter zu befördern
- Empirische Antibiotikatherapie bei Verdacht auf gonorrhoische Urethritis: zusätzlich zu Ceftriaxon mögliche Behandlung von CT-Koinfektionen mit Doxycyclin
- Verzicht auf Cefixim in der empirischen Therapie aufgrund des Risikos pharyngealer NG-Koinfektionen und somit der Förderung von Cephalosporin-Resistenzen bei NG
- · Kompakte Empfehlungen zur Beratung und Nachsorge

## ANWENDUNG DER EMPFEHLUNGEN

Ziel der Leitlinie ist die Förderung einer syndromorientierten, evidenzbasierten Herangehensweise an das klinische Management männlicher\* Jugendlicher und Erwachsener mit Symptomen einer Urethritis.

Die Empfehlungen der Leitlinie wurden von einer repräsentativen Kommission konsentiert. Dabei wurden Empfehlungsgrade verwendet, die durch eine standardisierte Formulierung und Symbolik gekennzeichnet sind (Tab. 1, S. 12). In der vorliegenden Zusammenfassung werden Leitlinienempfehlungen teils wörtlich und teils paraphrasiert wiedergegeben und sind als solche durch die Angabe des Empfehlungsgrads gekennzeichnet. Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich auf standardisierte klinische Situationen. Entscheidungen über die Versorgung im Einzelfall müssen jedoch unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten (z.B. Alter, Gewicht, Körpergröße, Komorbiditäten, Unverträglichkeiten) getroffen werden. 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). Die Verantwortung für die Verordnung und entsprechende Aufklärung obliegt der verordnenden Ärztin/dem verordnenden Arzt.

### **VERDACHTSDIAGNOSE**

Bei der Urethritis handelt es sich um eine Entzündung der Harnröhre, die

# bedingte Empfehlung (sollte); 0, offene Empfehlung (kann erwogen werden). Abkürzungen: NAT, Nukleinsäureamplifikationstestung.

### Management der akuten unkomplizierten Urethritis bei männlichen\* Jugendlichen und Erwachsenen

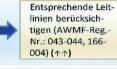
Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität

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  $\{ \uparrow \uparrow \}$ :

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

Symptome oder Anzeichen bestehen mehr als 6 Wochen nach adäquater antibiotischer The-



rapie fort oder rezidivieren ohne erneuten Erregernachweis → chronische Urethritis (↑↑)

Spezifische Empfehlungen: Langfassung

diagnostik Erreger-

Bei urethralem Ausfluss: meataler/urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von N. gonorrhoeae (↑↑) und

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

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 (↑)

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

- · 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

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

herapieentscheidung Klassifikation und

**3eratung und** 

### 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 Methylenblauoder Gram-Färbung erwägen (0) Verdachtsdiagnose NGU (↑↑):

### Verdachtsdiagnose GU (↑↑):

- Purulenter urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder
- Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten (PMKG) mit Nachweis intraleukozytärer Diplokokken

- 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 (个个)

### 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 (↑↑)

spezifische antibiotische **Therapie** möglichst zeitnah nach

Erregernachweis  $(\uparrow\uparrow)$ 

- 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 3 der Leitlinie, Kurzfassung) (↑↑)
- 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** :  $\uparrow \uparrow$ , starke Empfehlung (soll);  $\uparrow$ ,

Empfehlungsstärke	Wording	Symbol	Implikationen
Starke Empfehlung für eine Vorgehens- weise	" soll"	个个	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 Empfeh- lung für eine Vorge- hensweise	" sollte "	<b>↑</b>	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 Ge- gebenheiten nicht getroffen werden (z.B. fehlende oder unzureichende Evidenz, unklares Nutzen-/ Risiko-Verhältnis).
Bedingte Empfeh- lung gegen eine Vorgehensweise	" sollte nicht"	<b>\</b>	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorge- hensweise	" soll nicht"	$\downarrow \downarrow$	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Tab. 1 Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE<sup>1</sup> und AWMF-Regelwerk<sup>2</sup>

durch unterschiedliche, meist infektiöse Ursachen bedingt sein kann. Typische subjektive Symptome sind Dysurie und Algurie sowie Brennen, Juckreiz und Schmerzen im Bereich der distalen Urethra bzw. des Meatus urethrae externus. Begleitend können klinische Anzeichen wie urethraler Ausfluss, Rötung des Meatus und inguinale Lymphadenopathie auftreten. Ein erheblicher Anteil der sexuell übertragenen Urethritiden verläuft jedoch asymptomatisch. Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis soll gestellt werden, wenn mindestens eines der folgenden drei Symptome oder klinischen Anzeichen vorliegt (↑↑): (1) urethraler Ausfluss; (2) Dysurie oder Algurie; (3) Brennen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der distalen Urethra bzw. des Meatus.

### **DIFFERENTIALDIAGNOSEN**

Dysurie stellt nicht nur ein Leitsymptom der Urethritis dar, sondern auch der Zystitis und des oberen Harnwegsinfekts. Daher sollen, insbesondere wenn Dysurie als vorrangiges Symptom angegeben wird, eine Blasenentzündung und ein Infekt der oberen Harnwege ausgeschlossen werden, wenn zusätzliche Hinweise darauf vorliegen (↑↑), etwa Pollakisurie, Makrohämaturie, Trübung des Urins, suprapubische Schmerzen, Fieber, Minderung des Allgemeinzustandes, fehlende Sexualkontakte (Auswahl). In diesen Fällen sollen zur Diagnostik und Therapie die Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien (AWMF-Register-Nr.: 043-044 bzw. 166-004) berücksichtigt werden (↑↑).

Darüber hinaus gelten gesonderte Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie, wenn eine chronische Urethritis vorliegt, definiert als Symptome oder Anzeichen, die länger als sechs Wochen nach adäquater antibiotischer Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren. Diese Fälle erfordern eine diffizilere Ursachensuche und Erregerdiagnostik (siehe Langfassung der Leitlinie).

### **ERREGEREPIDEMIOLOGIE**

Bei Personen mit Symptomen einer penilen Urethritis zeigte sich in epidemiologischen Studien, dass die drei häufigsten Erreger mit einer vergleichbaren Pre-Test-Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind: CT 18% (95%-Konfidenzintervall (KI): 15-22%, GRADE ++00); NG 14% (95%-KI: 10-18%, GRADE ++OO) und MG 13% (95%-KI: 10-16%, GRADE ++00).

Das Spektrum möglicher Ursachen umfasst darüber hinaus Erreger, deren Relevanz als Ursache für die Beschwerden im Einzelfall zu bestimmen sind, etwa Ureaplasma urealyticum (UU) sowie seltener nachweisbare Erreger z.B. Hämophilus ssp., Neisseria menigitidis, Streptokokken oder Adenoviren.

Urethrale Koinfektionen sind häufig. So ist etwa bei Personen mit Nachweis von NG eine Koinfektion mit CT in 21% (95%-KI: 17-26%, GRADE ++OO) und mit MG in 11% der Fälle (95%-KI: 6-18%, GRADE ++OO) zu erwarten. Eine molekulardiagnostische und mikrobiologische Erregerdiagnostik ist daher erforderlich, auch wenn im weiteren klinischen Management eine empirische Herangehensweise entlang der klinischen und/oder mikroskopischen Klassifikation als gonorrhoische oder nichtgonorrhoische Urethritis gewählt wird.

### **ERREGERDIAGNOSTIK**

Die Erregerdiagnostik soll, unabhängig vom Vorliegen von Ausfluss, eine Nukleinsäureamplifikationstestung (NAT) auf CT und NG (↑↑) und sollte eine NAT auf MG umfassen (1). Als diagnostisches Material kann sowohl ein meataler/urethraler Abstrich als auch Erststrahlurin dienen, da diese eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit aufweisen.

Urethrale Abstriche werden oft als schmerzhaft empfunden, jedoch bedarf die NAT-Untersuchung von Erststrahlurin einer mindestens zweistündigen vorherigen Miktionskarenz.

Hintergrund der bedingten Empfehlung für die Testung auf MG im Vergleich zur starken Empfehlung zur Testung auf CT und NG ist die in Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Infektion epidemiologisch weite Verbreitung der MG-Infektionen, die oft asymptomatisch und teils selbstlimitierend verlaufen. Zudem besteht im Gegensatz zu CT-Infektionen eine ausgesprochen schwierige Behandlungssituation aufgrund der problematischen Resistenzlage.

### **RESISTENZTESTUNG**

Wenn eine NAT auf MG durchgeführt wird, sollte begleitend eine molekulardiagnostische Testung auf Resistenzmarker gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen erfolgen (†). Darüber hinaus soll bei urethralem Ausfluss ein meataler/urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von NG erfolgen (↑↑). Während NAT-Verfahren bei NG nur sehr eingeschränkt Aussagen über die antimikrobielle Suszeptibilität ermöglichen, ist bei mikrobiologisch-kultureller Anzucht eine breite und phänotypische Resistenzdiagnostik möglich. Vor dem Hintergrund der problematischen Resistenzlage ist der mikrobiologisch-kulturelle Nachweis von NG von Bedeutung, um die individuelle Behandlung bei initialem Therapieversagen zu planen und das bundesweite Monitoring von antimikrobiellen Resistenzen von NG zu stärken. Die molekulardiagnostische Testung von NG auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin kann erwogen werden, wenn Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen bestehen (0).

### **EMPIRISCHE THERAPIE?**

Die Rationale für die Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie vor dem Vorliegen eines Erregernachweises ist: 1. die rasch zu erwartende Erleichterung der Symptome bei adäguater antibiotischer Behandlung, 2. die Reduktion von Komplikationen persistierender urethraler Infektionen und 3. eine Reduktion der weiteren Transmission. Während zur Reduktion der Symptomlast durch eine adäquate antibiotische Therapie vielfältige Daten bestehen, liegen nur limitierte empirische Daten vor, die den Nutzen einer empirischen Therapie in Hinblick auf eine Reduktion der Komplikationsraten und der fortgesetzten Transmission untermauern. Die Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie soll daher individuell geprüft werden (\( \ \ \ \ \ ).

Zur Entscheidungsfindung können die im Flussdiagramm aufgeführten Kriterien dienen (Abb. 1). Neben einem hohen subjektiven Leidensdruck oder einer deutlich obiektivierbaren Symptomatik sind Aspekte der Praktikabilität, z.B. die Realisierbarkeit eines Follow-up-Termins oder die Umsetzbarkeit einer sexuellen Karenz bis zum Abschluss der Therapie, etwa unter sozioökonomischen Gesichtspunkten bei Sex Workern, zu berücksichtigen. Ist der Einsatz der unten empfohlenen empirischen Behandlungen aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, soll bei unkomplizierter Urethritis eine Behandlung erst nach Vorliegen des Erregernachweises erfolgen (↑↑). Bei chronischer Urethritis soll keine empirische antibiotische Behandlung erfolgen (\JJ), sondern zunächst eine umfassende Ursachensuche erfolgen (siehe Langfassung).

Wenn zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung keine empirische antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, soll die antibiotische Behandlung möglichst zeitnah nach Erhalt eines Erregernachweises entsprechend der empfohlenen erregerspezifischen Therapien erfolgen (††). Nach Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie soll nach Vorliegen der Erregernachweise geprüft werden, ob die empirische Behandlung adäquat war und eine möglicherweise erforderliche zusätzliche erregerspezifische Behandlung möglichst zeitnah erfolgen (↑↑).

### **KLASSIFIKATION**

Um bei der Indikation für eine empirische antibiotische Behandlung eine sinnvolle Therapieauswahl zu treffen, hat sich die Klassifikation von Urethritiden als gonorrhoische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoische Urethritis (NGU) etabliert. Diese klinische und/oder mikroskopische Klassifikation ersetzt jedoch nicht die oben genannte Erregerdiagnostik, da sie weder zuverlässig die Diagnose oder den Ausschluss einer Gonorrhoe noch Aussagen über Koinfektionen oder spezifische Auslöser einer NGU ermöglicht.

Zur initialen Klassifikation als GU oder NGU soll das Vorliegen von urethralem Ausfluss geprüft und dessen Qualität beurteilt werden (purulent vs. nichtpurulent) (\(\psi\)) und es kann eine mikroskopische Beurteilung des urethralen Abstrichs nach Methylenblau- oder Gramfärbung erwogen werden (0).

Die Daten aus der systematischen Literaturrecherche zeigen, dass die Inspektion des urethralen Ausflusses eine wichtige Grundlage zur initialen Klassifikation darstellt.

Die Leitliniengruppe empfiehlt aus Gründen der Förderung eines Antibiotic Stewardship-Ansatzes, eine Urethritis mit purulentem (gelblichgrünlichem) Ausfluss als GU und eine Urethritis mit mukopurulentem (weißlich-undurchsichtigem) oder mukoidem (wässrig-klarem) Ausfluss als NGU zu klassifizieren. Dies folgt der Rationale, dass der Anteil der falsch positiv als GU klassifizierten Befunde unter Verwendung dieser diagnostischen Gruppierung geringer ist, als wenn auch mukopurulenter Ausfluss als GU klassifiziert würde. Diese ..spezifische" Klassifikation reduziert somit die Häufigkeit einer Übertherapie unter empirischer Verabreichung von Ceftriaxon.

Bei der mikroskopischen Beurteilung eines urethralen Ausstrichs nach Methylenblau- bzw. Gramfärbung handelt es sich um eine weitere kostengünstige Untersuchung, die unmittelbar verfügbare Ergebnisse liefert. Hierbei erfolgt die Klassifikation aufgrund des mikroskopischen Direktnachweises von NG im Präparat des Ausstrichs (Identifikation von intraleukozytären Diplokokken). Dieses Verfahren erhöht die Sensitivität und Spezifität der initialen Klassifikation als GU oder NGU. Dennoch hat sich die Leitliniengruppe für die oben wiedergegebene "offene Empfehlung" (kann) entschieden, da es sich um ein Verfahren handelt, das in vielen Arztpraxen nicht verfügbar ist und die korrekte Durchführung eine gewisse Routine erfordert.

Die klinische Verdachtsdiagnose einer GU soll gestellt werden, wenn es sich um purulenten (gelblich-grünlichen) Ausfluss handelt oder wenn sich mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit intraleukozytären Diplokokken darstellen lassen (↑↑). Die klinische Verdachtsdiagnose einer NGU soll gestellt werden, wenn (1.) es sich um mukoiden (wässrig-klaren) oder mukopurulenten (weißlich-undurchsichtigen), d.h. nicht-eitrigen, urethralen Ausfluss handelt, oder (2.) mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber keine intraleukozytären Diplokokken darstellbar sind, oder (3.) wenn kein urethraler Ausfluss erkennbar ist, aber andere klinische Anzeichen und/oder subjektive Symptome einer Urethritis bestehen (↑↑).

### **VERDACHT AUF GU**

Bei klinischem Verdacht auf GU entsprechend der oben genannten Klassifikation und bestehender Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000-2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen (↑↑). Ceftriaxon diente in einem Großteil der randomisierten klinischen Studien zur Behandlung der urethralen Gonorrhoe als Vergleichsstandard. In vielen direkt vergleichenden Studien war Ceftriaxon der jeweiligen Vergleichsintervention signifikant überlegen und in keiner der Studien unterlegen.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit antimikrobieller Therapien ist neben der Effektivität in klinischen Studien die regionale Resistenzlage entscheidend. Mit Stand Oktober 2024 ergab sich in der Resistenzsurveillance von NG in Deutschland für Ceftriaxon ein stabil sehr niedriges Resistenzlevel mit unter 1% resistenten Isolaten. Cefixim als oral verfügbares Cephalosporin der dritten Generation ist zwar in Hinblick auf die Wirksamkeit bei urethraler Gonorrhoe vergleichbar, wird jedoch in der vorliegenden Leitlinie nicht empfohlen. Es gibt Hinweise, dass die Wirksamkeit bei pharyngealer Koinfektion eingeschränkt ist und der Einsatz von Cefixim somit die Entstehung von Cephalosporin-Resistenzen befördern könnte. Pharyngeale Koinfektionen mit NG wurden bei 19% (95%-KI: 10-33%, Studienteilnehmer: 89% Männer, die Sex mit Männern haben, GRADE +000) beziehungsweise, unter ausschließlicher Berücksichtigung von Daten zu

heterosexuellen Männern, bei 5% (95%-KI: 3-9%, GRADE ++00) beobachtet.

Als Antibiotikum mit langer Halbwertszeit ergeben sich durch die intravenöse oder intramuskuläre parenterale Applikation von Ceftriaxon keine relevanten pharmakodynamischen oder -kinetischen Unterschiede. Zu beachten ist jedoch, dass die i.m.-Applikation in der Regel schmerzhafter und unter bestimmten Bedingungen (beispielsweise Antikoagulation, Hämophilie) kontraindiziert ist. Die i.v.-Kurzinfusion stellt daher im Regelfall den Applikationsmodus der Wahl dar. 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.

Wie oben geschildert ist eine urethrale Koinfektion mit CT bei Personen mit urethralem NG-Nachweis in 21% der Fälle zu erwarten. Daher sollte in der empirischen Therapie der GU eine zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen (†). Auf die zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin sollte jedoch verzichtet werden, wenn sichergestellt ist, dass die Behandlung einer etwaigen Koinfektion im Rahmen einer zeitnahen Wiedervorstellung erfolgt (1).

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 (0). Urethrale Koinfektion mit MG bei Personen mit urethralem NG-Nachweis sind in 11% der Fälle



zu erwarten. In der empirischen Situation ist daher zu berücksichtigen, bei Verabreichung von Azithromycin keine Resistenzen von MG zu befördern. Die Datenlage hierzu ist limitiert, eine ausführliche Begründung für die angegebene Dosierung von Azithromycin findet sich in der Langfassung der Leitlinie (Abschnitt antibiotische Therapie bei M. genitalium).

### **VERDACHT AUF NGU**

Bei einer NGU finden sich am häufigsten Infektionen mit CT (26%, 95%-KI: 21-31%, GRADE ++OO) und MG (17%, 95%-KI: 11-26%, GRADE +OOO). Ebenfalls häufig sind Nachweise von UU (20%, 95%-KI: 11-33%, GRADE +OOO), wobei die klinische Relevanz von UU individuell zu prüfen ist.

Bei klinischem Verdacht auf NGU und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen (↑↑). Doxycyclin gilt als Mittel der Wahl zur Behandlung von CT und UU (siehe erregerspezifische Therapieempfehlungen in der Langfassung). In Hinblick auf die Behandlung von MG ist von einer unzureichenden Wirksamkeit von Doxycyclin auszugehen. Um jedoch die Anwendung von Azithromycin, das in Bezug auf Resistenzen bei NG und MG zunehmend problematisch ist, möglichst einzugrenzen, spricht sich die Leitlinienkommission dennoch für Doxycyclin als empirische Erstlinientherapie bei NGU aus.

Bei Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin sollte alternativ, wenn eine Wiedervorstellung zur erregerspezifischen Behandlung 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 (↑). Die

### Situation und entsprechendes rationales und risikoadaptiertes Testangebot

Personen, die sich <u>nicht</u> in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STIs 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 STIs befinden...

well sie HIV-Praexposi- tionsprophylaxe (PrEP) nutzen	beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontroll- termin ("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.

### Tab. 2 Beispiele für risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen

Leitliniengruppe spricht sich für das 4-Tage-Therapieschema aus, da es möglicherweise in geringerem Maße Azithromycin-Resistenzen bei MG befördert (ausführliche Begründung siehe Langfassung).

# BERATUNG UND NACHSORGE Personen mit klinischer Diagnose einer 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 (↑↑).
- 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 (↑↑).
- soll neben der in dieser Leitlinie empfohlenen Urethritisdiagnostik eine Testung auf HIV und weitere STI angeboten werden (↑↑), siehe Tabelle 2.
- sollen über Maßnahmen zur Redukti-

- on des Risikos für HIV und andere STI informiert werden, z.B. Schutzwirkung von Kondomen, je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe, Schutzimpfungen gegen impfpräventable STI (↑↑).
- 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 (↑↑).

Bei initialem Nachweis von *N. gonor-rhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium* sollte eine Kontrolluntersuchung zum Test of Cure sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden (†).

Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo Niklas Werner¹ Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin

> Klaus Jansen<sup>2</sup> Abteilung für Infektionsepidemiologie Robert Koch-Institut, Berlin

Korrespondenz für die Autoren: Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner E-Mail: debm01@charite.de