

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 (Harnröhrentzündung) 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 Berücksichtigung der Erregerepidemiologie und möglicher Koinfektionen

sichtigung der Erregerepidemiologie und möglicher Koinfektionen

- Praktisches Flussdiagramm für das klinische Management (Abb. 1)
- Konkrete Empfehlungen zur Indikationsstellung für eine empirische Antibiotikatherapie vor dem labor-diagnostischen oder mikrobiologischen Erregernachweis
- Hinweise zur Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische 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 gonorrhoeische 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

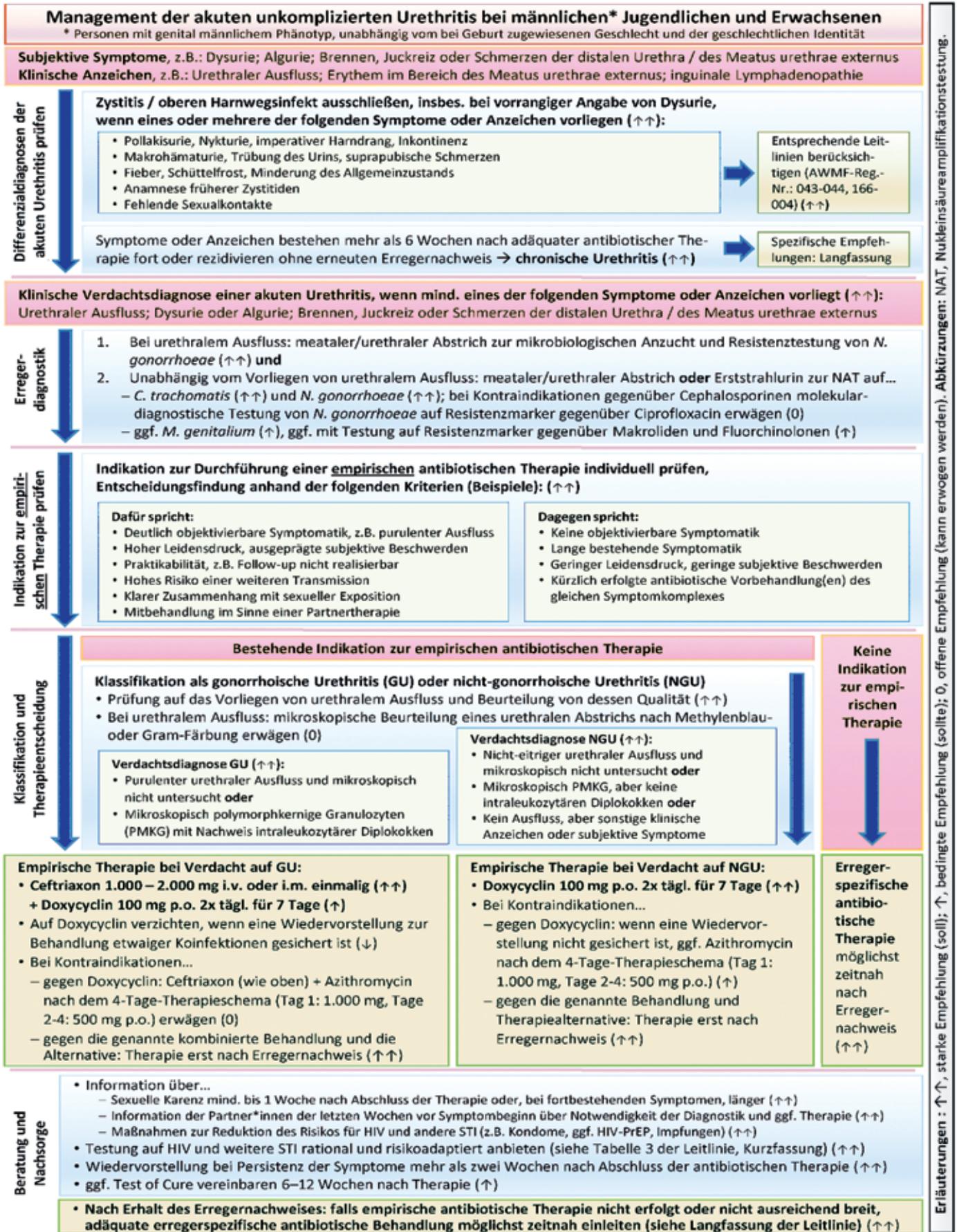


Abb. 1 Flowchart zum klinischen Management bei Verdacht auf penile Urethritis

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.

Tab. 1 **Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE¹ und AWMF-Regelwerk²**

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 ++OO); NG 14% (95%-KI: 10–18%, GRADE ++OO) und MG 13% (95%-KI: 10–16%, GRADE ++OO).

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 meningitidis*, 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 molekular diagnostische und mikrobiologische Erregerdiagnostik ist daher erforderlich, auch wenn im weiteren klinischen Management eine empirische Herangehensweise entlang der klinischen und/oder mikroskopischen Klassifikation als gonorrhöische oder nicht-gonorrhöische 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 (↑). 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 be-

darf 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 molekular-diagnostische 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 molekular-diagnostische 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 adäquater 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 objektivierbaren 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 (↓↓), sondern zunächst eine umfassende Ursachensuche erfolgen (siehe Langfassung).

Wenn zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung keine empirische antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, soll die antibiotische Behandlung mög-

lichst 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 gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische 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. nicht-purulent) (↑↑) 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 (gelblich-grünlichem) Ausfluss als GU und eine Urethritis mit mukopurulentem (weiß-

lich-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 Methylblau- 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 Granulo-

zyten 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 Dosispektrums 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 (↓).

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 nicht in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STIs befinden...	
Angebot einer unmittelbaren Testung:	
<ul style="list-style-type: none"> • HIV-Serologie (kombinierter Antigen-/Antikörpertest der 4. Generation) • Syphilis-Serologie • Hepatitis B- und C-Serologie • Rektale und pharyngeale Erregerabstriche auf <i>C. trachomatis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, ggf. <i>M. genitalium</i> 	
Angebot einer erneuten Testung nach Ablauf der diagnostischen Fenster (beziehungsweise Verweis auf andere Test-Angebote):	
<ul style="list-style-type: none"> • 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...	
... 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.

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. gonorrhoeae*, *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 Jansen²
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 Robert Koch-Institut, Berlin

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



REGINA SELB, BERLIN

Gonorrhoe – Resistenzsituation von *Neisseria gonorrhoeae* in Deutschland

Die Zahl der Gonorrhoe-Fälle in Europa steigt kontinuierlich. Ebenso nehmen Resistenzen zu. Das Robert Koch-Institut überwacht die Entwicklung.

Mit 82,4 Millionen Fällen im Jahr 2020 ist die Gonorrhö nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die global zweithäufigste sexuell übertragbare bakterielle Infektionskrankheit (STI).¹ Im Jahr 2022 konnte in Europa ein starker Anstieg der Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* (NG), dem Erreger der Gonorrhö, beobachtet werden. Das Europäische Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) berichtete gegenüber dem vorpandemischen Jahr 2018 einen Anstieg um knapp 60% auf über 70.000 Gonorrhö-Fälle in 2022.² In Deutschland stehen zur Gesamtinzidenz von NG-Infektionen aktuell lediglich Daten aus Sachsen zur Verfügung. Im Vergleich zum Jahr 2018 verdoppelte sich die Inzidenz in Sachsen auf 33 Fälle/100.000 Einwohner in 2023 (Quelle: SurvNet).

RESISTENZENTWICKLUNG

Eine globale Herausforderung für die Behandlung und Kontrolle der Gonorrhö ist die Antibiotikaresistenzentwicklung des Erregers.³ NG entwickelte innerhalb der letzten Jahrzehnte Resistenzen gegen alle wesentlichen Antibiotikaklassen, darunter Penicilline, Tetracycline, Makrolide sowie Fluorchinolone und seit einigen Jahren auch gegen Cephalosporine der dritten Generation. Die WHO und das ECDC haben aus diesem Grund Aktionspläne und Strategien entwickelt, sowie Surveillance-Programme ins Leben gerufen.⁴⁻⁶ Die

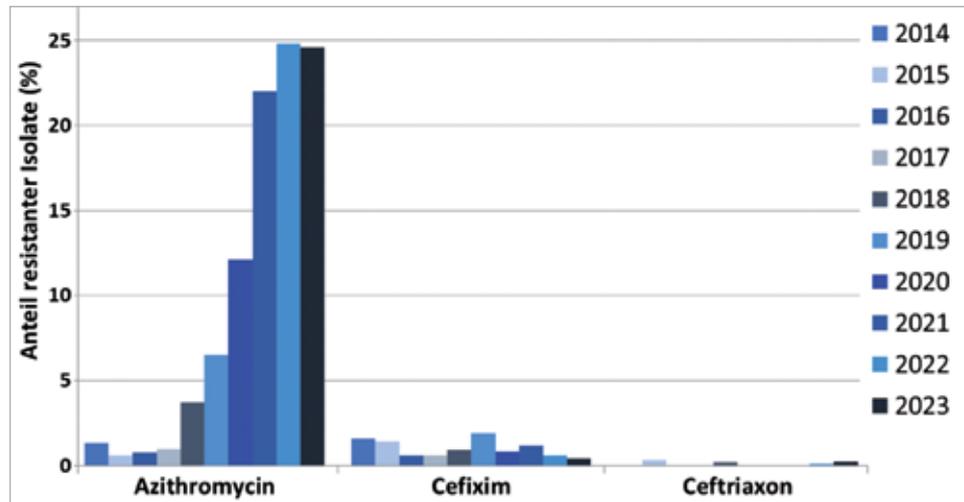


Abb. 1a Entwicklung der Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Deutschland gegenüber den therapeutisch wichtigen Antibiotika Azithromycin, Cefixim und Ceftriaxon, 2014-2023. Für Azithromycin wurde ein epidemiologischer Grenzwert herangezogen (Bewertungskriterien nach EUCAST 14.0) Quelle: Go-Surv-AMR

Strategie des Bundesministeriums für Gesundheit zur Eindämmung von HIV, Hepatitis C und B und anderen sexuell übertragbaren Infektionen führt Public Health-Maßnahmen zur Gonorrhö als zentralen Bestandteil an.⁷

Die Gonokokken-Resistenz-Surveillance (Go-Surv-AMR) am RKI ist das zentrale Surveillance-Instrument für Deutschland, um die Resistenzsituation von NG einschätzen zu können. In Kooperation mit einem Netzwerk aus primärdiagnostischen Laboren in ganz Deutschland werden NG-Isolate gesammelt und am RKI zentral auf ihre Antibiotikaempfindlichkeit getestet.

DATEN AUS DEUTSCHLAND

Für das Jahr 2023 wurden im Rahmen von Go-Surv-AMR insgesamt 1.190 vitale NG-Isolate aus 42 einsendenden

Laboren am RKI angezchtet. Dabei stammten 87,1% von Männern, 10,2% von Frauen und 0,2% von Personen mit Geschlechtsangabe „divers“. Für 2,5% der Isolate lag keine Angabe zum Geschlecht der betroffenen Person vor. Das mediane Alter betrug 34 Jahre bei Männern und 31 Jahre bei Frauen. Insgesamt stammten 33,5% der Einsendungen aus Berlin, gefolgt von 15,5% aus Nordrhein-Westfalen und 8,4% aus Bayern. Das Antibiotikum Ceftriaxon befindet sich in Deutschland seit einigen Jahren stabil auf sehr niedrigem Resistenzlevel mit unter 1% resistenter Isolate (Abb. 1a). Im Jahr 2023 wurden drei Ceftriaxon-resistente Isolate identifiziert, was einem Anteil von 0,3% entsprach. Alle Ceftriaxon-resistenten Isolate waren gleichzeitig auch resistent gegenüber Cefixim. Im Jahr 2023 wurden insge-

samt 5 Cefixim-resistente Isolate (Anteil: 0,4%) identifiziert. In den letzten Jahren bewegte sich der Anteil Cefixim-resistenter Isolate im niedrigen einstelligen Bereich unter 2% (Abb. 1a). Für das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin zeigte sich seit dem Jahr 2018 ein deutlicher Anstieg der Resistenzanteile, welcher sich in 2023 erstmals nicht mehr fortsetzte (Abb. 1a). Hier blieb der Anteil an Isolaten über dem epidemiologischen Cut-off (ECOFF) stabil auf hohem Niveau (2023: 24,6%).

Im Jahr 2023 waren 68,9% aller Isolate resistent gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin, 13,4% der Isolate waren Penicillin-resistent (Abb. 1b). Für beide Antibiotika zeigten sich in den letzten Jahren Resistenzanteile auf stabil hohem Niveau. Für Tetracyclin wurden in Deutschland bereits seit mehreren Jahren Resistenzanteile um bzw. über 90% identifiziert (Abb. 1b). Im Jahr 2023 waren 95,4% der Isolate resistent gegenüber dem Antibiotikum Tetracyclin. Die Empfindlichkeitstestung von Tetracyclin wird in Ermangelung einer besseren Testoption oft zur Einschätzung einer Doxycyclin-Resistenz herangezogen. Nach EUCAST besteht aber generell nur unzureichende Evidenz, dass Doxycyclin für die Therapie der Gonorrhö geeignet ist und es bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Tetracyclin-Resistenztestung auch eine adäquate Einschätzung der Doxycyclin-Resistenz erlaubt.⁸ Im Jahr 2023 trat im Rahmen von Go-Surv-AMR zum ersten Mal ein Isolat auf, welches resistent gegenüber den Cephalosporinen Ceftriaxon und Cefixim sowie gegenüber Azithromycin war. Das Isolat war jedoch sensibel gegenüber Tetracyclin.

THERAPIE

Die aktuell gültige Leitlinie für Deutschland empfiehlt 1-2 g Ceftria-

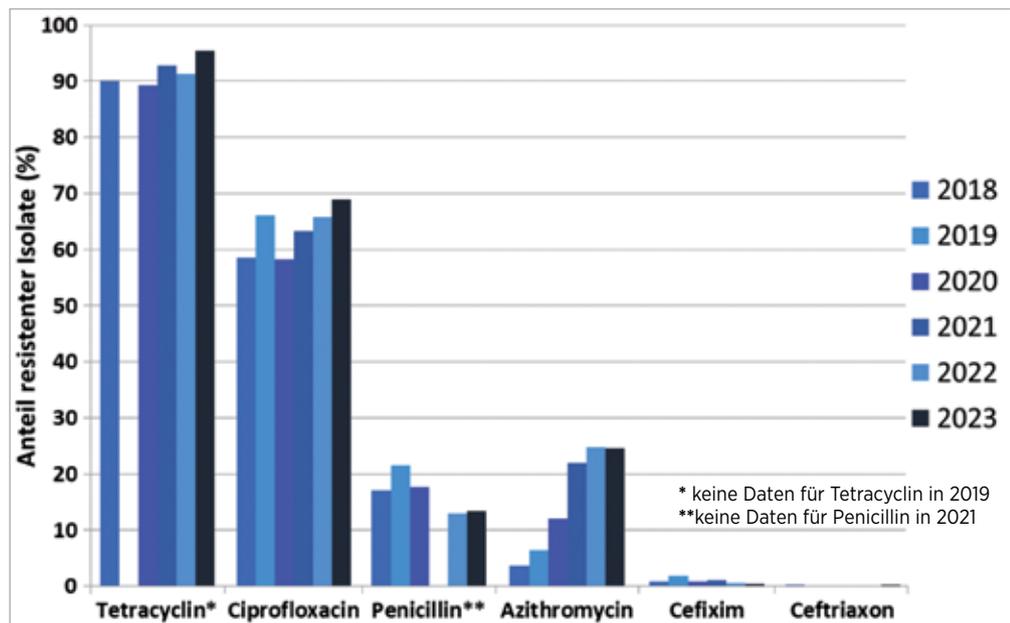


Abb. 1b Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Deutschland gegenüber sechs wichtigen Antibiotika, 2018-2023 (Bewertungskriterien nach EUCAST 14.0) Quelle: Go-Surv-AMR

xon i.v. oder i.m. einmalig zur Behandlung der Gonorrhö, sofern eine Patientinnen- bzw. Patienten-Adhärenz gegeben ist.⁹ Bei nicht gegebener Adhärenz wird eine Kombinationstherapie bestehend aus 1-2 g Ceftriaxon i.v. oder i.m. plus 1,5 g Azithromycin p.o., jeweils als Einmaldosis, empfohlen. Anstelle von Ceftriaxon kann nach einer Empfindlichkeitstestung alternativ auch der Einsatz von Cefixim, 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 Stunden, erwogen werden, allerdings nur, wenn keine Infektion des Pharynx vorliegt.

DIAGNOSTIK

Der Goldstandard des Erregernachweises ist die NAAT-Diagnostik. Diese ermöglicht jedoch keine Empfindlichkeitstestung. Auf Grund der anspruchsvollen Kulturbedingungen zur Erregeranzucht und aufwändigen Empfindlichkeitstestung wird im Rahmen der Routine-Diagnostik derzeit nur bei einem geringen Teil der NG-Nachweise in Deutschland eine Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Somit kommt

Go-Surv-AMR eine zentrale Rolle zur Überwachung der Resistenzsituation in Deutschland zu. Die aktuell gültige AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der Gonorrhö fordert jedoch die Durchführung einer Empfindlichkeitstestung für jeden Erregernachweis. Auf Patientenebene können somit Resistenzbildungen direkt erkannt und im Falle eines Therapieversagens individuelle Alternativoptionen in Betracht gezogen werden. Zur Therapieberatung kann das Konsiliarlabor für Gonokokken am RKI kontaktiert werden.

Dr. Regina Selb¹, Dr. Kathleen Klaper², Dr. Susanne Buder^{2,3}, Dr. Viviane Bremer¹, Dr. Dagmar Heuer², Dr. Klaus Jansen¹

¹Robert Koch-Institut · Abteilung für Infektions-epidemiologie · FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

²Robert Koch-Institut · Abteilung für Infektionskrankheiten · FG 18 sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger

³Robert Koch-Institut · Abteilung für Infektionskrankheiten · FG 18 sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger · Konsiliarlabor für Gonokokken

Dr. Regina Selb · Robert Koch-Institut
Seestraße 10 · 13533 Berlin

Korrespondenz: SelbR@rki.de

Gonokokken-Resistenz-Surveillance (Go-Surv-AMR)

Internet: www.rki.de/gosurv

Telefon: 030/18754-3799

E-Mail: gosurv@rki.de

Literatur bei Verfasserin

TOBIAS GLAUSINGER, BERLIN

Mycoplasma genitalium Resistenz

Nicht nur bei Gonokokken ist die zunehmende Resistenz gegen Antibiotika ein Problem. Auch bei den ohnehin schwieriger zu behandelnden Mycoplasmen steigt die Resistenzrate – nicht zuletzt befeuert durch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika.

SCREENING? BESSER NICHT

Ureaplasmen sind sehr häufige Kommensalen in der Vaginalmukosa der Frau. In einer eigenen Untersuchung waren bei mehr als 80% aller asymptomatischen Frauen Ureaplasmen im Vaginalabstrich nachweisbar. Hierbei kommt *U. parvum* ungleich häufiger vor als *U. urealyticum*. Die beiden Bio-vare sind zudem nur mittels PCR, nicht jedoch mittels kultureller Verfahren differenzierbar. Ob und wie häufig eine urethritische Symptomatik bei Frauen durch Ureaplasmen ausgelöst werden kann, ist nicht abschließend geklärt. Unstrittig ist ein pathogenetisches Potenzial der Ureaplasmen für Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit und schwere Infektionen

bei sehr unreifen Neugeborenen. Generell gilt jedoch, dass der Nachweis von Ureaplasmen bei nicht-schwangeren Frauen einer Besiedlung und nicht einer Infektion entspricht. Eine antibiotische Therapie dieser Keime ist bei Frauen außerhalb einer Schwangerschaft deshalb nicht indiziert.

Ein Experten-Statement der IUSTI (International Union Against Sexually Transmitted Infection) spricht sich klar gegen eine Testung auf Ureaplasmen und *Mycoplasma hominis* im Rahmen von STI-Tests aus. Auch sollten Screenings auf *Mycoplasma genitalium* unterbleiben. Eine spezifische Differentialdiagnostik sollte nur bei passenden klinischen Krankheitsbildern, insbesondere bei der Urethritis des Mannes erfolgen.

Wenn eine Testung erfolgen soll, ist jedoch nur die Testung mit einem NAAT zielführend, da beispielsweise *Mycoplasma genitalium* de facto nicht in einem Routinelabor kultivierbar ist.

MAKROLID-RESISTENZ

Die antibiotische Behandlung von Infektionen mit *Mycoplasma genitalium* ist überaus herausfordernd. Auf die Zellwandsynthese oder -struktur einwirkende Pharmaka sind aufgrund des Fehlens einer solchen nicht wirksam. Antiinfektiva, die auf die Proteinbiosynthese oder den Nukleinsäurestoffwechsel der Bakterien inhibitorisch wirken, sind potenziell effektiv. Jedoch kommt es durch den Selektionsdruck der Antibiotika schnell zu genetischen Verände-

Kurzportrait Mycoplasmen/Ureaplasmen

Mycoplasma genitalium ist neben *Mycoplasma pneumoniae* der klinisch wichtigste humanpathogene Vertreter der Familie Mycoplasmataceae. Allen Myco- und Ureaplasmen gemein ist, dass sie nur eine Zellmembran, aber keine Zellwand besitzen. Hieraus leitet sich der Name der Art „Mollicutes“ – „Weichhäutige“ ab. Mollicutes sind die kleinsten selbständig lebenden, sich selbst vermehrenden Lebensformen mit dem kleinsten Genom aller bekannten Bakterien. Hieraus leiten sich typische Charakteristika der Erreger ab: Die fehlende Zellwand macht sie intrinsisch resistent gegen alle Antibiotika, die auf die Zellwandsynthese einwirken. Das kleine Genom minimiert ihre Ausstattung mit Enzymen und anderen Genprodukten, was ihr Stoffwechselrepertoire stark limitiert. In der Folge sind sie auf zahlreiche, für ihren eigenen Stoffwechsel elementar nötige Substrate wie Nuklein- und Fettsäuren, Vitamine und Purine/Pyrimidine aus der Umgebung angewiesen, was sie zu häufigen, parasitär lebenden Kommensalen auf Schleimhäuten und Zellkulturen macht.

Mycoplasma genitalium (MG) ist innerhalb der Erregergrup-

pe der wichtigste Auslöser sexuell übertragener, urogenitaler Infektionen. Seine Fähigkeit, bei Männern eine Urethritis auszulösen ist ebenso unstrittig wie sein Potenzial, bei Frauen eine Cervicitis, Urethritis und eine Pelvic Inflammatory Disease zu verursachen. Nicht eindeutig geklärt ist, ob und wie häufig eine Proktitis durch den Erreger ausgelöst wird. *Mycoplasma hominis* hat ein nur sehr geringes pathogenes Potential und ist lediglich sporadisch mit eher opportunistischen Infektionen, Schwangerschafts- und Neugeborenen-Komplikationen assoziiert.

Ureaplasma urealyticum kann – im Gegensatz zu *Ureaplasma parvum* – Auslöser einer Urethritis beim Mann sein. Einige Untersuchungen legen eine Assoziation von *U. urealyticum* mit dem Auftreten einer Prostatitis oder Epidyditis sowie einer männlichen Infertilität nah. Unstrittig gesicherte diesbezügliche Kausalitäten gibt es jedoch nicht. In der Mehrzahl der Fälle ist ein Nachweis des Erregers bei Männern nicht mit klinischen Beschwerden assoziiert. In diesen Fällen ist der Keim als Besiedler und nicht als Erreger anzusehen. Eine antibiotische Behandlung ist dann nicht erforderlich.

rungen im Bakteriengenom und folglich zur Selektion resistenter Stämme. Therapeutisch am besten untersucht ist die Behandlung von MG mit Azithromycin. Dieses ist bei suszeptiblen Stämmen sehr gut wirksam. Leider kam es in den letzten Jahren – parallel zu dessen zu breitem Einsatz auch beim Management von STI – zunehmend zu Antibiotika-induzierten Resistenzentwicklungen. Die Folge ist der – insbesondere bei MSM – weitgehende Ausfall von Makroliden als Therapieoption. Insbesondere die Einmalgabe von Azithromycin geht mit einem mehr als 10-prozentigen Risiko einer therapieinduzierten Resistenz gegen Makrolide einher. Diese Selektion resistenter Stämme kann durch eine über mehrere Tage gestreckte Gabe von Azithromycin deutlich gesenkt werden. Korrelate einer Makrolid-Resistenz sind gut definierte Mutationen an der Position 2058 und 2059 im 23S rRNA-Gen. Diese können durch Sequenzierung des Gens oder mittels mutationspezifischer PCRs sehr zuverlässig nachgewiesen werden. Zur Bestimmung der Makrolid-Resistenz sind kommerziell erhältliche und zugelassene PCR-Tests in einigen deutschen Einsendelabors verfügbar. Einige Zentren verfügen zudem über Point of Care PCR-Systeme, die in einer Untersuchung sowohl die Detektion von *Mycoplasma genitalium* als auch den Nachweis von Makrolid-Resistenzmutationen ermöglichen.

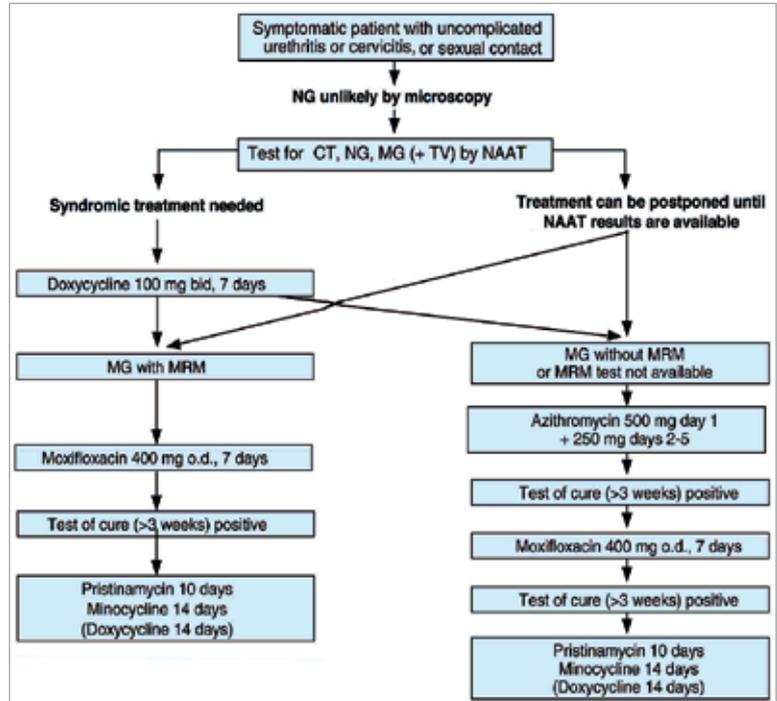
CHINOLON-RESISTENZ

Moxifloxacin galt lange als das second line-Antibiotikum beim Vorliegen von Makrolid-Resistenz. Jedoch werden in den letzten Jahren auch zunehmend Chinolon-Resistenzen nachgewiesen. Als Korrelat einer solchen gelten Veränderungen im parC- und gyrA-Gen

der Topoisomerase IV. Im Gegensatz zu den gut mit einer Resistenz korrelierten Makrolid-Mutationen ist die Assoziation mit den parC-/gyrA-Mutationen nicht immer ganz eindeutig. Auch für die genotypische Testung auf Chinolon-Resistenz gibt es kommerzielle PCR-Tests.

TETRAZYKLIN-RESISTENZ

Doxycyclin führt bei einer *Mycoplasma genitalium*-Infektion nahezu immer zu einer deutlichen Reduktion der Bakterienlast – und damit einhergehend meist zu einer Besserung der Symptome – jedoch nur in 30-40% zu einer Eradikation der Erreger. Eine alleinige Doxycyclin-Gabe ist also therapeutisch oft unzureichend. Vorwiegend durch Arbeiten des Melbourne Sexual Health Center vorangetrieben, hat sich in den letzten Jahren zunehmend das Konzept der resistenzgesteuerten sequentiellen Therapie etabliert. Hierbei wird die Behandlung mit Doxycyclin begonnen. Zuvor wird eine Probe zur Resistenztestung gewonnen und diese veranlasst. Liegt dann – zumeist innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn – das Ergebnis der Resistenztestung vor, wird die Behandlung mit dem dabei als wirksam gefundenen Antibiotikum vervollständigt. Wenn keine Makrolid-Resistenzen vorliegen, folgen auf sieben Tage Doxycyclin vier bis fünf Tage Azithromycin. Beim Vorliegen von Makrolid-



2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections

Resistenz folgen sieben bis zehn Tage Moxifloxacin.

DOPPELT RESISTENT

Problematisch sind die immer öfter vorliegenden – aber nur in wenigen deutschen Labors getesteten – Chinolon-resistenten Stämme, die zumeist auch gegen Makrolide resistent sind. Hier galt in der Vergangenheit das nur in Frankreich erhältliche Pristinamycin (teuer, nur über die internationale Apotheke beziehbar) als Hoffnungsträger. Seit 2022 ist jedoch dieses kaum noch verfügbar. In einer solchen Situation kann eine längere Gabe von Doxycyclin oder die Gabe von Minocyclin erfolgreich sein. Minocyclin ist zwar ebenso wie Doxycyclin ein Tetracyclin, hat sich aber in Laborstudien jedoch als wirksamer als Doxycyclin erwiesen. Eine erneut aus dem Zentrum in Melbourne stammende Pilotstudie hat überraschend gute Eradikationsraten von über 70% nach 14-tägiger Gabe von Minocyclin gegen doppelt-resistente MG gezeigt.

Daten aus Berlin

Als eine auf die Behandlung von STI spezialisierte Berliner Praxis testen wir seit etwa zehn Jahren auch auf MG. Aufgeschreckt durch die Meldungen hoher Makrolid-Resistenzraten insbesondere bei MSM haben wir 2017 Kontakt zu Dr. Roger Dumke vom Konsiliarlabor für Mykoplasmen an der Uniklinik Dresden aufgenommen. Hieraus entstand die Idee für eine klinische Langzeit-Studie, deren Ergebnisse wir auf dem Deutschen STI-Kongress im August 2024 in Bielefeld präsentiert haben. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchung möchte ich hier vorstellen.

METHODIK

Im Zeitraum August 2017 bis Juli 2024 wurden nahezu alle in der Praxis diagnostizierten Fälle von MG-Infektionen einer Resistenztestung zugeführt. Hierbei wurden Mutationen im 23S rRNA- und gyrA-Gen der Erreger entweder mittels Sanger-Sequenzierung im Konsiliarlabor der Uniklinik Dresden oder/und mittels mutationspezifischer PCRs in zwei Berliner Einsendelabors bzw. im Praxislabor mittels einer POC-PCR nachgewiesen. Nicht immer gelang eine Resistenztestung. In vielen Fällen lagen zu einer Probe parallele Befunde aus Testungen mittels Sequenzierung und mutationspezifischer PCR vor. Sollten hierbei divergente Befunde erhoben worden sein, so wurde der Befund der Sequenzierung als maßgeblich angesehen. In einigen Fällen ließen sich die Makrolid- und die Chinolon-Resistenzen jeweils nur in einem Verfahren nachweisen. Hierbei sind dann „hybride“ Befunde aus zwei Verfahren entstanden. Zu allen Fällen wurden zudem strukturierte klinische Daten zu Sympto-

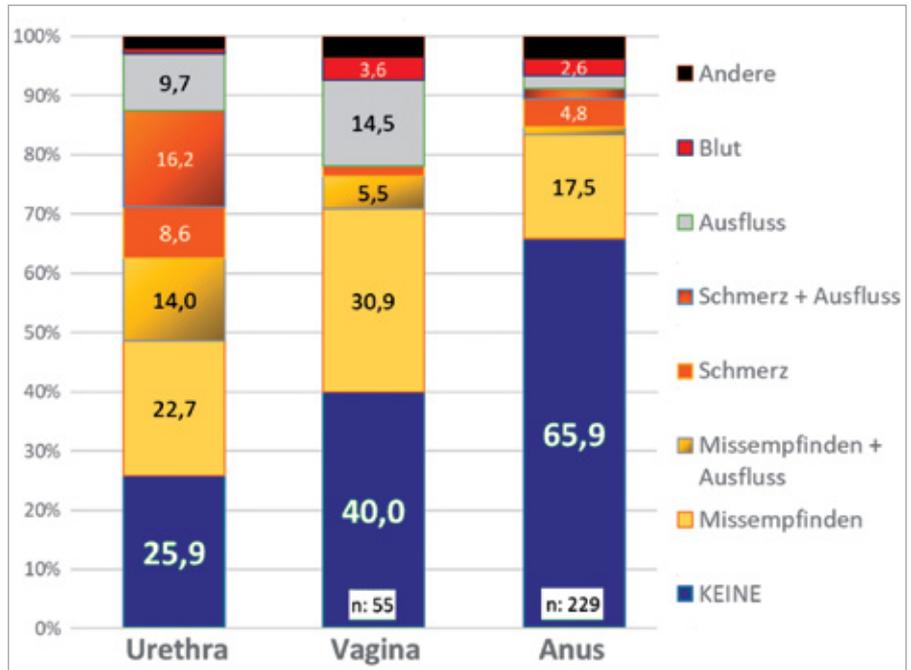


Abb. 1 MG-Nachweis nach Klinik und Lokalisation

men und Testanlass, zur Art sexueller Kontakte (gleich-, gegengeschlechtlich, bisexuell) sowie Daten zur Therapie und zum Therapieansprechen erfasst. Der Therapieerfolg wurde in der Auswertung nur berücksichtigt, wenn im Zeitraum von 14 bis 90 Tagen nach Ende der Antibiotikaeinnahme ein Test of Cure durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Uniklinik Dresden genehmigt und die Patient*innen haben eine schriftliche Einwilligung zur Auswertung ihrer Daten unterschrieben.

ERGEBNISSE

Im Zeitraum von sieben Jahren wurden 398 Männer, die (auch) Sex mit Männern haben (MSM), 86 Männer, die Sex nur mit Frauen haben (MSW) und 62 Frauen mit einer Mycoplasma genitalium-Infektion untersucht.

Bezüglich der klinischen Symptomatik fanden sich deutliche Unterschiede je nach Lokalisation des MG-Nachweises: MG-Nachweise aus der Urethra von Männern waren in 3/4 der Fälle von

Symptomen begleitet. Vaginale Nachweise bei Frauen waren in 60% symptomatisch. Nachweise von MG im Anus waren hingegen nur in etwa einem Drittel der Fälle symptomatisch (Abb. 1).

Genotypische Befunde zur Resistenz gegen Makrolide (23S rRNA) konnten in 472 Fällen erhoben werden. Mit einer Chinolon-Resistenz assoziierte Resistenzmutationen im parC-Gen ließen sich in 458 Fällen nachweisen (Abb. 2).

In 72,7% aller untersuchten Isolate lag eine **Makrolid-Resistenz** vor. Die Mutation 2059G war mit 45,6% die häufigste resistenzvermittelnde Mutation in der 23S rRNA.

Eine **Chinolon-Resistenz** fand sich in 22,1% aller Isolate. Die Mutation 248T (831) stellte die häufigste zu einer Chinolon-Resistenz führende Mutation dar.

RESISTENZENTWICKLUNG

Es fanden sich deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen in Bezug auf die Häufigkeit

und die zeitliche Zunahme von Resistenzen im Verlauf der Untersuchung (Abb. 3). So waren bei Männern, die Sex mit Männern haben (**MSM**) in den ersten dreieinhalb Jahren der Studie bereits in 83,8% der Fälle **Azithromycin-resistente Stämme** nachweisbar. Der initial bereits sehr hohe Anteil resistenter Stämme stieg im Verlauf der Untersuchung bei MSM nur gering an (**88,3%**).

Bei rein heterosexuellen Männern (**MSW**) und bei Frauen fanden sich in der ersten Hälfte des Studienzeitraums mit 37,1% weniger als halb so viele **Makrolid-Resistenzen**. Die dennoch für uns erstaunlich hohen Raten stiegen in der zweiten Hälfte der Untersuchung auf fast die Hälfte der Fälle (**47,4%**) an.

Chinolon-Resistenzen fanden sich ebenfalls häufiger bei **MSM**: In der ersten Studienhälfte in 13,7%, in der zweiten Studienhälfte fast dreimal so viel (**35,9%**). Hingegen war der Anteil bei rein heterosexuellen Männern (**MSW**) und bei **Frauen** unter Berücksichtigung der niedrigeren Fallzahlen nahezu konstant (21,2% vs. **17,0%**).

Die „Problemfälle“ **doppelt resistent**, also gegen Makrolide und Chinolone resistenter Isolate, fanden sich demzufolge auch häufiger bei MSM als bei MSW und Frauen. Bei **MSM** stiegen diese von 13,7% in der ersten Studienhälfte auf **32,5%** in der zweiten Studienhälfte auf fast das dreifache an. Bei **MSW** und **Frauen** war der Anstieg von 9,7% auf **14,4%** unter Berücksichtigung niedrigerer Fallzahlen nur minimal.

Die MSM stellten also die Gruppe mit den höchsten Resistenzraten dar. Gleichzeitig kam es im zeitlichen Verlauf zu einer kontinuierlichen Zunahme der Makrolid- und Chinolon-Resistenzen in dieser Gruppe (Abb. 4).

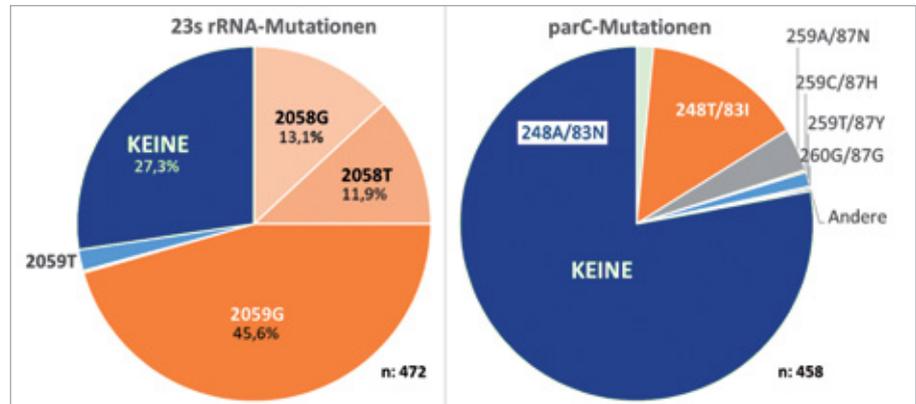


Abb. 2 Links: Makrolid-Resistenz; rechts: Chinolon-Resistenz

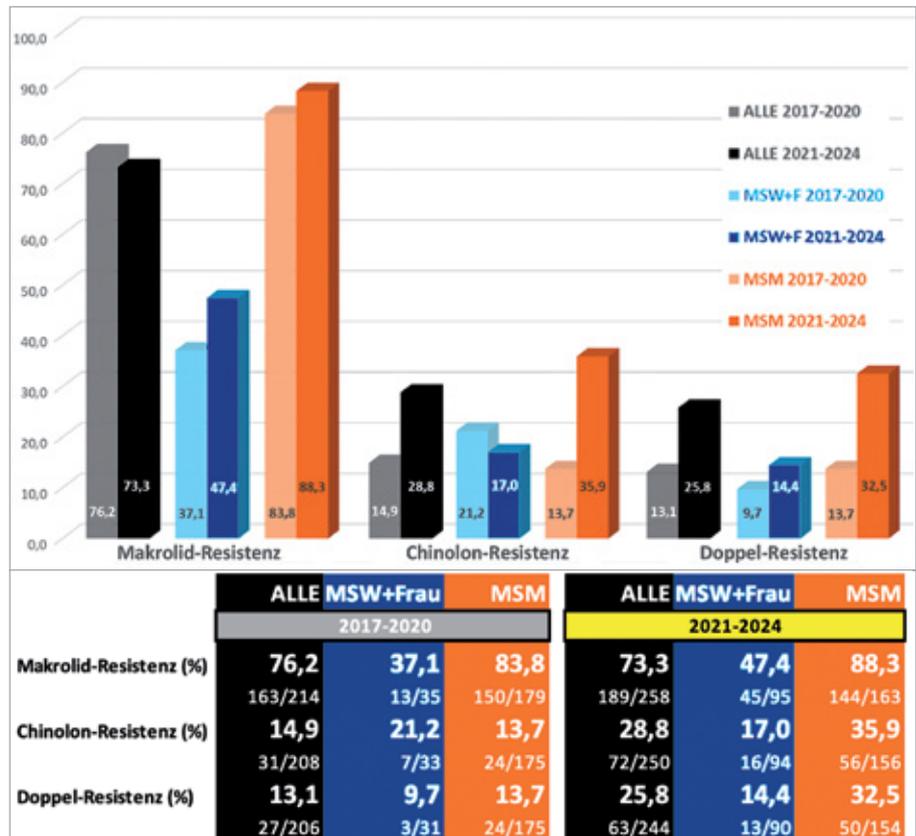


Abb. 3 Resistenzraten im zeitlichen Verlauf 2017-2020 vs 2021-2024 und nach Patientengruppen

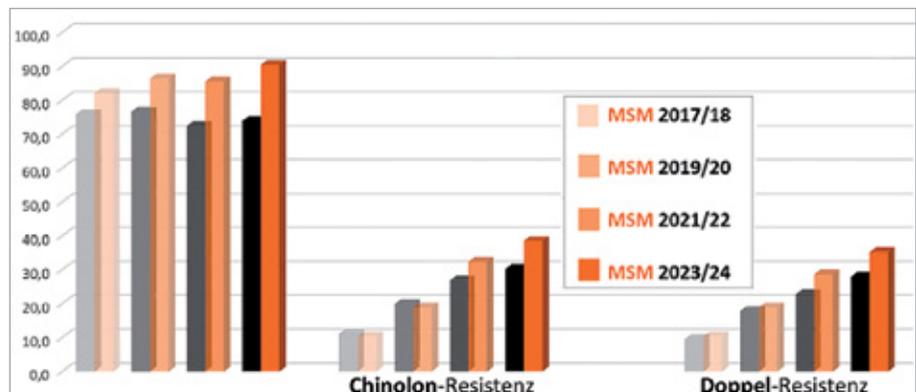


Abb. 4 Resistenzentwicklung MG-Isolate im zeitlichen Verlauf in %

DOPPELT RESISTENT

Ein zunehmendes Problem stellten „doppelt resistente“ MG-Stämme dar, die weder mit Azithromycin noch mit Moxifloxacin gut behandelbar waren. Im Laufe der sieben Jahre, in der die Untersuchung lief, änderte sich unsere Strategie der Behandlung dieser „Problemfälle“ etwas. Anfangs versuchten wir eine verlängerte Gabe von Doxycyclin (14 bis 21 Tage), später den häufigeren Einsatz von Pristinamycin. Mit zunehmenden Berichten über das Konzept der resistenzgesteuerten sequenziellen Therapie gingen wir zunehmend zu einer zweiphasigen Behandlung über, mit einer Doxycyclin-Gabe in den ersten Tagen, gefolgt von einem zweiten Antibiotikum nach Erhalt des Resistenztest-Befunds. Als in 2022/2023 Pristinamycin zunehmend weniger verfügbar wurde, setzen wir nach den optimistischen Daten aus Melbourne zunehmend Minocyclin über 14 Tage ein – teils nach einigen Tagen Doxycyclin vorweg.

HOFFNUNGSTRÄGER MINOCYCLIN

Hierbei zeigte sich Minocyclin als eine durchaus sehr hoffnungsvolle Substanz

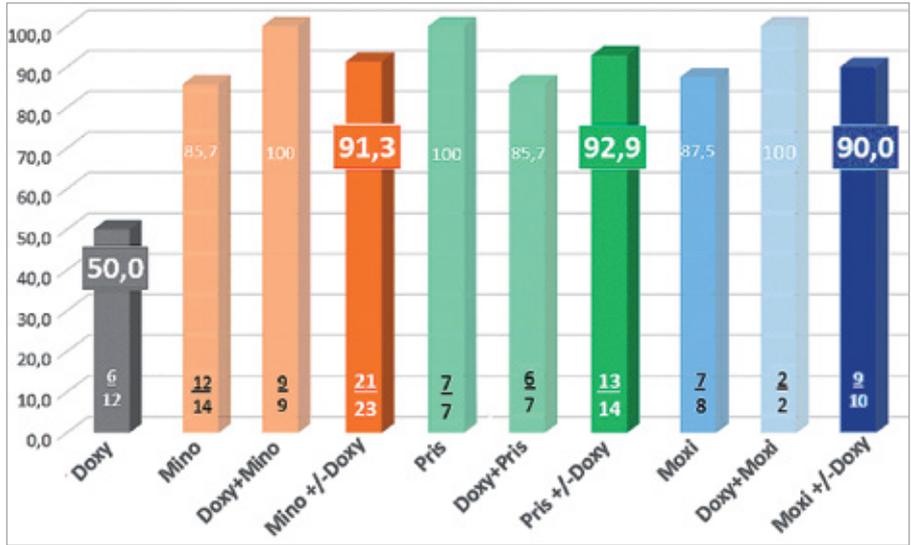


Abb. 5 Therapieerfolg bei Doppel-Resistenz (%)

in der Behandlung doppelt-resistenter MG-Stämme. Mehr als 90% aller Minocyclin-haltigen Therapien führten zu einer Eradikation dieser schwer zu behandelnden Stämme (Abb. 5).

EMPFEHLUNG

Zusammenfassend kann man also davon ausgehen, dass bei MSM – zumindest in Berlin – fast 90% Makrolid-resistente MG-Stämme vorkommen und in etwa einem Drittel doppel-resistente Stämme vorliegen. Bei heterosexuellen Männern und bei Frauen finden sich in

etwa der Hälfte der Fälle Makrolid-Resistenzen und in etwas mehr als 10% doppelt-resistente Stämme. Wissend um diese hohen – und im zeitlichen Verlauf ansteigenden (!) – Resistenzraten, empfehlen wir dringend das Konzept der resistenzgesteuerten sequenziellen Therapie. Die Behandlung einer Mycoplasma genitalium-Infektion ohne Resistenztestung stellt einen therapeutischen Blindflug dar, der die Gefahr weiterer therapieinduzierter Resistenzen bei ohnehin schon wenigen antibiotischen Therapieoptionen birgt.

Doxy-PEP und Resistenz

In Zeiten einer lebhaften Diskussion über die vermeintlichen Vorteile der Doxy-PEP zur Vermeidung von STI haben wir die in unserer Praxis erfolgten STI-Testungen über einen Zeitraum von achteinhalb Monaten (Mitte November 2023 bis Ende Juli 2024) ausgewertet und ebenfalls beim DSTIG-Kongress vorgestellt.

Abstrich-, Erststrahl-Urin- und Blutproben von 3.587 Patient*innen, die sich zur STI-Testung in unserer Praxis vorgestellt haben, wurden ausge-

wertet. Nicht in die Analyse eingeflossen sind Tests of Cure. Zudem wurden 146 positive Gonokokken-Antibiogramme im Zeitraum Januar 2023 bis Juli 2024 ausgewertet. Tests auf Mycoplasma genitalium erfolgten nur bei einem Bruchteil der Untersuchten (n=762), die eine verdächtige Symptomatik aufwiesen. Bei allen Nachweisen von Chlamydien im Anus (n=82) erfolgte eine Nachtestung auf LGV (Chlamydien-Serogruppe L1-L3). In die Auswertung flossen neben den

spezifisch auf STI getesteten Patient*innen auch die Befunde der im Rahmen ihrer regelmäßigen Quartals-Checks auch auf Syphilis getesteten HIV-Patient*innen mit ein. Somit gingen etwa 4.400 Syphilis-Tests in die Analyse ein. Unter den 3.587 untersuchten Patient*innen waren 1.908 Männer, die Sex mit Männern hatten und potenziell für eine Doxy-PEP infrage kommen.

HÄUFIGSTE STI

Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Subgruppe der MSM waren Gonokokken-Nachweise die mit Abstand häufigsten detektierten STI (Abb. 6). In der Gruppe der MSM waren Gonokokken-Infektionen mit 15,2% mehr als doppelt so häufig nachweisbar wie Chlamydien (7,2%).

STI BEI DOXY-PEP

Betrachtet man jetzt nur die für eine Doxy-PEP infrage kommenden 1.908 MSM, so ließen sich im Analysezeitraum 290 Fälle von Gonokokken-, 132 Chlamydien-, 34 Syphilis-, 6 LGV- und 40 Mycoplasma genitalium-Infektionen nachweisen (Abb. 7).

Bei 146 erfolgreich kultivierten Gonokokkenstämmen konnte ein Antibio-gramm erhoben werden. Nahezu alle Stämme waren gegen Doxycyclin resistent. In etwa einem Fünftel bestand eine Resistenz gegen Azithromycin (Abb. 8).

EMPFEHLUNG

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass Gonokokken-Infektionen aktuell den mit Abstand größten Teil der STI bei MSM ausmachen. Syphilis-Nachweise sind mit 1,36% selten. LGV-Nachweise ebenfalls. Die in Berlin zirkulierenden Gonokokken sind nahezu immer gegen Doxycyclin resistent. Die prophylaktische Gabe von Doxycyclin zur Verhinderung von STIs erscheint deshalb in Anbetracht der Epidemiologie und Resistenzsituation wenig sinnvoll.

*Dr. Tobias Glausinger
Praxis Prenzlauer Berg
Danziger Straße 78b · 10405 Berlin
E-Mail:
glausinger@praxis-prenzlauer-berg.de*

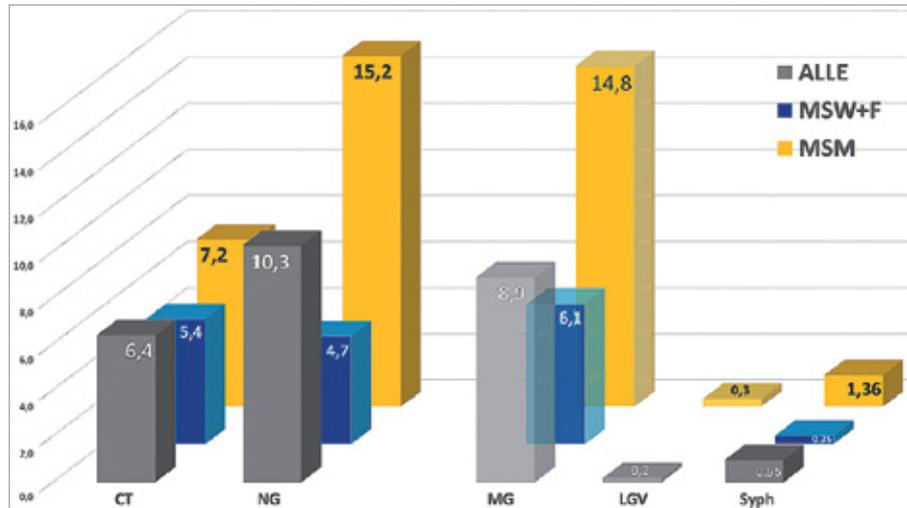


Abb. 6 STI bei allen Patient*innen sowie MSM. CT=Chlamydia trachomatis, NG= Neisseria gonorrhoea, LGV=Lymphogranuloma venereum, Syph=Syphilis

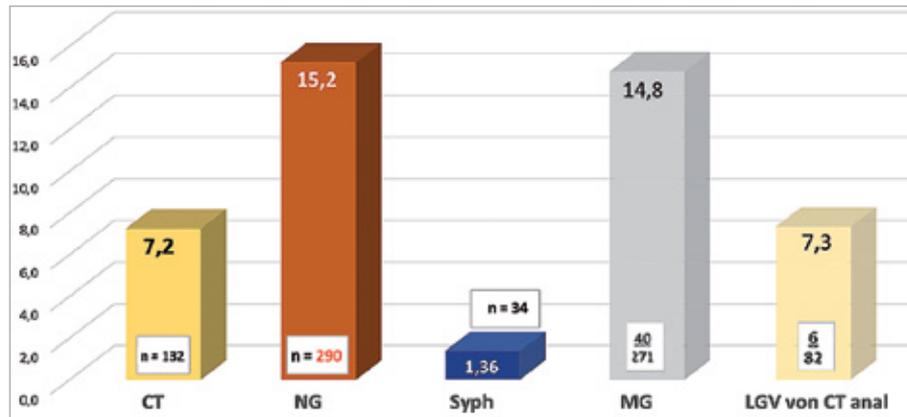


Abb. 7 Alle untersuchten MSM (n=1.908)

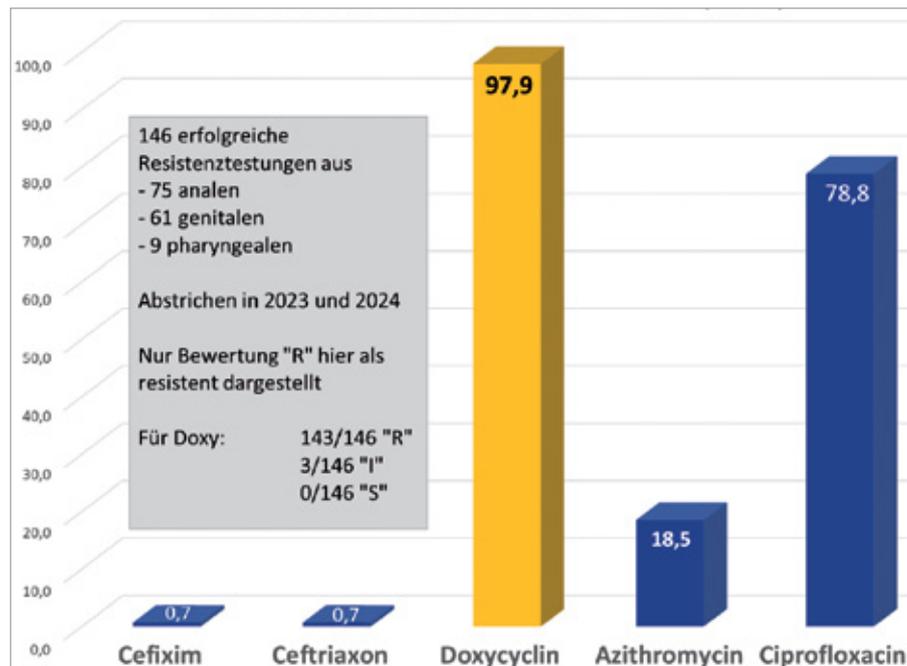


Abb. 8 Gonokokken: Resistenzraten (%) von Proben aus der Praxis 2023 + 2024 (n=146)

MARTIN OBERMAIER, BERLIN

Resistenzdiagnostik

Neue Methoden für *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* und *Chlamydia trachomatis*

Zur Resistenztestung mussten Bakterien bisher angezchtet werden, was bei Gonokokken schwierig und bei Mycoplasmen und Chlamydien extrem schwierig ist. Mit neueren molekulargenetischen Verfahren lassen sich diese Resistenzen mittlerweile zeitnah und zuverlässig erfassen. Doch leider bieten bislang nur wenige Labore diese Untersuchungen an.

Zum Nachweis einer Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Mycoplasma genitalium* (MG) und *Chlamydia trachomatis* (CT) werden derzeit in erster Linie Nukleinsäure Amplifikationstechniken (NAAT, Realtime-PCR, TMA oder ähnliches) durchgeführt. Diese Verfahren haben den Vorteil einer raschen und empfindlichen Erregerdiagnostik.

Dem gegenüber stehen deutliche Lücken in der Beurteilung der Antibiotika-Empfindlichkeit. Die üblicherweise verwendeten Transportmedien für NAAT, die bei Raumtemperatur Nukleinsäurestabilisierend wirken und somit eine deutliche Verbesserung der Empfindlichkeit ermöglichen, erreichen dies durch Denaturierung von Proteinen und Lyse von Viren, Zellen und Bakterien. Eine Anzucht der Keime zur phänotypischen Resistenzbestimmung mittels Wachstumsbestimmung bei unterschiedlichen Antibiotikakonzentrationen ist aus diesem Material nicht möglich.

ANZUCHT SCHWIERIG

Alternative Abstrichmaterialien, die sowohl NAAT als auch eine Anzucht ermöglichen, müssen von dem durchführenden Labor erst validiert werden und zeigen zudem meist Einschränkungen in der Probenstabilität und Empfindlichkeit der Messung. Die Kultur von

NG ist nur mit Spezialmedien und nur bei großer Erregermenge möglich, mit einem deutlich besseren Anzuchterfolg, wenn die Probe innerhalb von zwei Stunden weiterverarbeitet wird. Zahlreiche spezielle Transportmedien sollen den Anzuchterfolg verbessern und sind sicher ein relevanter Baustein, können aber schnelle Bearbeitung,



Martin Obermaier im Labor

korrekte Lagerung und Transport bei Raumtemperatur nicht ersetzen. Bei optimierten Maßnahmen werden durchaus gute Anzuchterfolge erzielt. Zum Beispiel können aus Urethralabstrichen bei direkter Verarbeitung nach Abnahme (bedside inoculation) bis zu 93% der positiven Proben symptomatischer Patienten angezchtet werden. Bei asymptomatischen Personen liegt die Erfolgsrate aber nur noch bei 45%.¹

SPEZIELLE MEDIEN

Trotz dieser Schwierigkeiten wirkt die Anzucht von NG trivial im Vergleich zu

MG und CT. Bei MG existieren einzelne Berichte zu gelungener Anzucht mittels spezieller Nährmedien oder mittels Zellkultur. Die Erfolgsraten in der Zellkultur sind besser als im zellfreien Nährmedium, dauern aber auch mehrere Wochen bei nur 60% Erfolgsrate selbst in Proben mit hoher Bakterienlast.² Ähnliche Erfolgsraten zeigen sich

bei CT mit dem Unterschied einer schnelleren Anzucht.^{3,4}

Während für NG eine phänotypische Resistenztestung grundsätzlich möglich und die erforderliche Ausrüstung in vielen mikrobiologischen Laboren vorhanden ist, ist dies bei CT und MG nur in spezialisierten Referenzlaboren der Fall. Ein weiteres Problem: Die Vergütung

der Resistenztestung von NG mittels Anzucht durch die Krankenversicherung ist nicht ausreichend, da es keine automatisierten Verfahren gibt.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Antimikrobielle Resistenz stellt bei NG ein zunehmendes Problem dar. Surveillance und Monitoring sind dringend erforderlich und werden in Deutschland vom Robert Koch-Institut auch durchgeführt. Aufgrund der oben genannten Komplexität findet dies aber nicht in ausreichendem Maße statt. Eine über Resistenztestung mit-

tels Anzucht-gesteuerte antibiotische Therapie ist zeitlich nicht sinnvoll zu realisieren. Molekulardiagnostische Methoden können das Diagnosefenster verkleinern und Kulturprobleme lösen, zeigen neben ihren Stärken aber auch – abhängig vom untersuchten Resistenzmechanismus – Schwächen. Bei den molekulardiagnostischen NAAT-Methoden unterscheidet man Verfahren, die auf spezifischem Nachweis von Punktmutationen im bakteriellen Genom basieren von Verfahren zur Sequenzierung von Genbereichen oder vollständigen Genomen.

PUNKTMUTATIONEN

Methodisch am weitesten etabliert ist die Punktmutationsanalyse der Mutation S91F im gyrA-Gen von NG, welche Ciprofloxacin-Resistenz vermittelt. 99% aller untersuchten Patienten würden abhängig von dem Ergebnis dieser Testung korrekt mit einem Fluorchinolon behandelt werden können.⁵ Die im Rahmen der Surveillance des Go-Surv-AMR am Robert Koch-Institut durchgeführten Untersuchungen zeigen eine Rate von über 60% Resistenz gegen Ciprofloxacin, was den Stellenwert einer schnellen Testung dieser einen Punktmutation vermindert. Dem gegenüber steht die Möglichkeit einer oral verfügbaren Therapie und der Einsparung von Ceftriaxon in knapp 40% der Fälle. Für die bisher noch nicht verfügbaren Topoisomerase II-Hemmer Zoliflodacin und Gepotidacin, die in den Studien Wirksamkeit gegen NG gezeigt haben, sind die relevanten Mutationen, die mit einer Resistenz assoziiert sind, schon bekannt.^{6,7} Ebenfalls gut beschrieben sind die Mutationen A2059G und C2611T der bakteriellen ribosomalen RNA, die stark mit einer Resistenz gegen Macrolid-Antibiotika assoziiert sind.⁸ Resistenz

Erreger	Methode	Antibiotika-Klasse	Genbereiche
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Punktmutationsanalyse	Fluorchinolone	GyrA (Mutation S91F)
		Macrolide	23S rRNA
		Tetrazycline	tetM, rpsJ
	Sequenzierung/Typisierung	β-Lactam-Antibiotika	penA, mtrR, porB1b, bla _{tem} , ponA1
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Punktmutationsanalyse	Macrolide	23S rRNA
		Fluorchinolone	parC
	Sequenzierung	Tetrazycline	16S rRNA
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Sequenzierung	Tetrazycline	teM, TetC, 23SrRNA
		Azithromycin	23S rRNA
		Fluorchinolone	GyrA, parC

Tab. 1 Molekulardiagnostische Methoden zur Resistenztestung

gegen Tetracycline ist assoziiert mit dem Nachweis des tetM Gens, aber auch mit der Mutation V57M im rpsJ-Gen.⁹ Obwohl publizierte Methoden zum Nachweis vorhanden sind, ist bei über 95% Resistenz gegen Tetracyclin in Deutschland der Nutzen einer Implementierung der Suche nach diesen Mutationen fraglich – insbesondere auch vor dem Hintergrund einer möglicherweise zunehmenden Tetrazyclin-Resistenz unter Doxy-P(r)EP.¹⁰ Resistenz gegen Beta-Lactam Antibiotika wird durch verschiedene Gene vermittelt (penA, mtrR, porB1b, blatem-Varianten oder ponA1), die in unterschiedlichem Ausmaß auch die Empfindlichkeit gegen Cephalosporine beeinflussen. Punktmutationsanalysen für die einzelnen Gene sind möglich, aber aufgrund der Anzahl ist hier die Analyse mittels Sequenzierung inzwischen effizienter. Mit den entsprechenden Datenbanken können Sequenztypen identifiziert werden, die entsprechende Resistenzcharakteristiken zeigen. Dies ist nicht nur mittels Sequenzierung der kompletten Genome (whole genome sequencing; bei NG 2.2 Megabasen) möglich, sondern auch, wie bei NG-STAR, durch Sequenzierung der typischen Gene mit den Resistenz-assoziierten Veränderungen.¹¹ Eine Sequenzierung der kompletten Genome ist nur aus Reinkulturen mit akzeptablem Auf-

wand möglich. Die Typisierung durch Sequenzierung einzelner Genbereiche ist mittels Nanoporen-Sequenzierung inzwischen mit vertretbarem wirtschaftlichem und zeitlichem Aufwand möglich. Hoch resistente Stämme, wie der Sequenz-Typ 16406 mit ausgeprägter Resistenz gegen Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Azithromycin und Doxycyclin, die nur noch empfindlich gegen Ertapenem und vermutlich Aminoglykoside sind^{12,13}, könnten so innerhalb weniger Tage identifiziert werden.

MYCOPLASMA GENITALIUM

Die Anzucht von *Mycoplasma genitalium* ist nur in Referenzlaboren möglich. Es gibt mittlerweile aber auch, neben diversen publizierten Methoden, mehrere kommerziell verfügbare Punktmutations-Assays, mit denen man eine Resistenz gegen Makrolid- und Fluorchinolon-Antibiotika detektieren kann.¹⁴ Die Analytik der 23S ribosomalen RNA für Makrolid-Antibiotika liefert zuverlässige Ergebnisse und die Übereinstimmung mit dem klinischen Ansprechen ist sehr gut. Bei Fluorchinolon-Antibiotika ist dagegen der negative prädiktive Wert deutlich besser als der positive prädiktive Wert. So kann trotz Nachweis von Mutationen im parC-Gen eine Therapie erfolgreich sein.¹⁵ Mutationen in der 16S ribosomalen RNA zeigen eine

Assoziation mit Resistenz gegen Doxycyclin. Da sich hier bisher keine einzelne typische Mutation gezeigt hat (möglicher Kandidat: C1192T) ist die Sequenzierung des relevanten Genbereichs die Methode der Wahl.

Abhängig von der untersuchten Population (MSM in Berlin >80% Resistenz gegen Makrolide) ist vor Therapie eine Resistenzanalytik zu empfehlen. Die entsprechenden Tests sind verfügbar, werden aber in Deutschland nur von wenigen Laboren angeboten, da es keine kostendeckende Vergütung durch die Krankenkassen gibt.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Mittel der Wahl gegen *Chlamydia trachomatis* ist Doxycyclin. Eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum ist sehr selten und zudem nicht gut verstanden. Von einer Resistenz zu unterscheiden sind verschiedene CT-Varianten wie die Serovare L1-L3, die als Verursacher des Lymphogranuloma venereum eine längere Therapiedauer benötigen. Sie zeigen in der Zellkultur keinen höheren Resistenzgrad als andere Varianten.

Der Nachweis von tet-Genen, die wie tetM von anderen Bakterien im Genitalbereich (z.B. Lactobazillen) horizontal übertragen werden, oder wie tetC von *Chlamydia suis*¹⁶ übertragen wird, spielt bisher keine größere Rolle, auch wenn eine Assoziation mit schlechterem Therapieansprechen beschrieben ist.¹⁷ Der Nachweis von tetC aus Primärmaterial könnte stark prädiktiv für eine Resistenz sein, dennoch macht der tetM-Nachweis nur aus Reinkulturen Sinn, da dieses Gen in vielen anderen Bakterien der lokalen Flora nachgewiesen werden kann. Ferner gibt es auch Mutationen in der 23S ribosomalen RNA, die mit einer Resistenz gegen Doxycyclin, aber vor allem mit einer

Resistenz-Surveillance muss vergütet werden!

Sexuell übertragbare Infektionen nehmen zu. Auch das Risiko von antimikrobiellen Resistenzen bei sexuell übertragbaren Erregern nimmt zu, insbesondere durch Interventionen, wie Doxy-PEP. Angesichts dieser Entwicklung ist eine entsprechende Resistenz-Surveillance notwendig. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium* sind in der klassischen Mikrobiologie allerdings schwierig zu bearbeiten. Sie lassen sich nicht so gut anzüchten wie viele andere infektiöse Bakterien. Mittlerweile gibt es aber neue molekulardiagnostische Verfahren, die sich zum Nachweis von antimikrobieller Resistenz bei diesen sexuell übertragbaren Keimen eignen. Für die relevanten Antibiotika sind auch Daten zur Interpretation der Ergebnisse vorhanden. Eine breite Resistenz-Surveillance wäre somit möglich. Doch es scheitert an den Kosten. Trotz Meldepflicht von Resistenzen bzw. von schlecht ansprechenden LGV-assoziierten CT-Stämmen, wird die molekulardiagnostische Resistenztestung weder von Krankenkassen noch von anderen Kostenträgern vergütet. So bleiben in Deutschland aktuell nur Sentinel-Untersuchungen oder verschiedene Studienprojekte, die einen Einblick in die Epidemiologie geben.

Resistenz gegen Azithromycin assoziiert sind. Mutationen im GyrA sowie im parC-Gen zeigen eine Assoziation mit Resistenz gegen Fluorchinolone bei bisher schlechter Datenlage.¹⁸

MVZ medizinisches Infektiologiezentrum Berlin
Dr. med. Martin Obermeier
Oudenarder 16 · 13347 Berlin
E-Mail: obermeier@mvz-mib.de

- Brendefur Corwin, L., Campbell, P., Jakobsen, K., Müller, F., Lai, X., Unemo, M., Leegaard, T., Vilandershøj Bjørnholt, J., and Olsen, A. (2023). Improvement in *Neisseria gonorrhoeae* culture rates by bedside inoculation and incubation at a clinic for sexually transmitted infections. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 22, 27. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00576-0>.
- Pitt, R., Boampong, D., Day, M., Jensen, J.S., and Cole, M. (2022). Challenges of in vitro propagation and antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium*. *J. Antimicrob. Chemother.* 77, 2901-2907. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac281>.
- Vogels, W.H., van Voorst Vader, P.C., and Schröder, F.P. (1993). *Chlamydia trachomatis* infection in a high-risk population: comparison of polymerase chain reaction and cell culture for diagnosis and follow-up. *J. Clin. Microbiol.* 31, 1103-1107.
- Ja, G., Ts, P., R, P., S, B., V, C., and G, M. (2003). Evaluation of diagnostic efficacy of PCR methods for *Chlamydia trachomatis* infection in genital and urine specimens of symptomatic men and women in India. *Jpn. J. Infect. Dis.* 56.
- Trembizki, E., Guy, R., Donovan, B., Kaldor, J.M., Lahra, M.M., and Whaley, D.M. (2016). Further evidence to support the individualised treatment of gonorrhoea with ciprofloxacin. *Lancet Infect. Dis.* 16, 1005-1006. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30271-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30271-7).
- Szili, P., Draskovits, G., Révész, T., Bogár, F., Balogh, D., Martinek, T., Daruka, L., Spohn, R., Vásárhelyi, B.M., Czikkely, M., et al. (2019). Rapid Evolution of Reduced Susceptibility against a Balanced Dual-Targeting Antibiotic through Stepping-Stone Mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 63, e00207-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00207-19>.
- Rubin, D.H., Mortimer, T.D., and Grad, Y.H. (2023). *Neisseria gonorrhoeae* diagnostic escape from a gyrA-based test for ciprofloxacin susceptibility and the effect on zoliflodacin resistance: a bacterial genetics and experimental evolution study. *Lancet Microbe* 4, e247-e254. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00356-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00356-1).
- Unemo, M., Seifert, H.S., Hook, E.W., Hawkes, S., Ndowa, F., and Dillon, J.-A.R. (2019). Gonorrhoea. *Nat. Rev. Dis. Primers* 5, 1-23. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0128-6>.

- Mortimer, T.D., Zhang, J.J., Ma, K.C., and Grad, Y.H. (2022). Loci for prediction of penicillin and tetracycline susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae*: a genome-wide association study. *Lancet Microbe* 3, e376-e381. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00034-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00034-9).
- Reichert, E., and Grad, Y.H. (2024). Effects of doxycycline post-exposure prophylaxis for prevention of sexually transmitted infections on gonorrhoea prevalence and antimicrobial resistance among men who have sex with men in the USA: a modelling study. *Lancet Microbe* 0. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00168-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00168-X).
- Golparian, D., Sánchez-Busó, L., Cole, M., and Unemo, M. (2021). *Neisseria gonorrhoeae* Sequence Typing for Antimicrobial Resistance (NG-STAR) clonal complexes are consistent with genomic phylogeny and provide simple nomenclature, rapid visualization and antimicrobial resistance (AMR) lineage predictions. *J. Antimicrob. Chemother.* 76, 940-944. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa552>.
- Hal, S.J., van, Sherry, N., Coombs, G., Mowlabocus, S., Whaley, D.M., and Lahra, M.M. (2024). Emergence of an extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clone. *Lancet Infect. Dis.* 24, e547-e548. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00486-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00486-9).
- Caméléna, F., Mérémeche, M., Brousseau, J., Mainardis, M., Verger, P., Le Risbé, C., Brotte, E., Thabuis, A., Bébéar, C., Molina, J.-M., et al. (2024). Emergence of Extensively Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, France, 2023. *Emerg. Infect. Dis.* 30. <https://doi.org/10.3201/eid3009.240557>.
- Le Roy, C., Bébéar, C., and Pereyre, S. Performance of Three Commercial Molecular Diagnostic Assays for the Simultaneous Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance. *J. Clin. Microbiol.* 59, e00020-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00020-21>.
- Murray, G.L., Plummer, E.L., Bodiyaabadu, K., Vodstrcil, L.A., Huaman, J.L., Danielewski, J.A., Chua, T.P., Machalek, D.A., Garland, S., Doyle, M., et al. (2023). gyrA Mutations in *Mycoplasma genitalium* and Their Contribution to Moxifloxacin Failure: Time for the Next Generation of Resistance-Guided Therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 76, 2187-2195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad057>.
- Marti, H., Suchland, R.J., and Rockey, D.D. (2022). The Impact of Lateral Gene Transfer in *Chlamydia*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12, 861899. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.861899>.
- Shao, L., You, C., Cao, J., Jiang, Y., Liu, Y., and Liu, Q. (2020). High treatment failure rate is better explained by resistance gene detection than by minimum inhibitory concentration in patients with urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *Int. J. Infect. Dis.* 96, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.015>.
- Benamri, I., Azzouzi, M., Sanak, K., Moussa, A., and Radouani, F. (2021). An overview of genes and mutations associated with *Chlamydiae* species' resistance to antibiotics. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20, 59. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00465-4>.

JULIANE FAZIO, BAD SALZUFLEN

Syphilis – Diagnostik ohne TPPA

Was lange gut war, ist leider nicht mehr zu haben. Seit über einem Jahr ist der TPPA-Test nicht mehr im Handel, was die Diagnostik der Syphilis und die Interpretation des Verlaufs erschwert.

Die Zahl der Treponemeninfektionen steigt international und auch in Deutschland seit Jahren deutlich an, besonders betroffen sind dabei Männer, die Sex mit Männern haben (MSM).^{3,4}

DIAGNOSTIK BIS 2022

Die Diagnostik der Syphilis erfolgt entsprechend der aktuellen Leitlinien bis heute mit Hilfe serologischer Testverfahren in einer Stufendiagnostik.^{5,6} Es wird aktuell folgendes Vorgehen empfohlen: Im ersten Schritt werden über einen polyvalenten Suchtest positive Proben identifiziert. Diese werden über einen treponemenspezifischen IgG-Test abgesichert. Zur Ermittlung der Krankheitsaktivität werden treponemenspezifische IgM-Antikörper sowie nicht-treponemenspezifische Lipoid-Antikörper bestimmt.⁵ Besonders in der frühen, noch IgM-dominierten Infektionsphase ist die Sensitivität der polyvalenten Immuno-

assays, welche zumeist als Suchteste verwendet werden, entscheidend. Aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität sowie der einfachen Handhabung wurde der Treponema pallidum-Partikel-Agglutinationstest (TPPA) sowohl als Such- als auch als Bestätigungstest in vielen Laboren europaweit eingesetzt. (Abb. 1)

Durch den vom weltweit einzigen Hersteller des TPPAs bekanntgegebenen Produktionsstopp im Jahr 2022 entsteht eine große diagnostische Lücke für verschiedene Fragestellungen, wie die sensitive Eingangsuntersuchung von Proben, die Bestätigung positiver Suchtestergebnisse und die Beurteilung der Gesamtantikörperkinetik im Verlauf. Auch für die Beurteilung von Syphilisbefunden in der Schwangerschaft und die Untersuchung von Proben bei Verdacht auf eine Neurosyphilis ist der TPPA entscheidend. Eine Begründung des Herstellers, warum

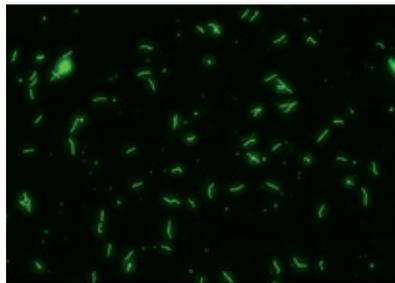
IVDR und die Folgen

Die **Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR)** gilt verbindlich seit dem 26.05.2022 und muss schrittweise 2026 vollständig umgesetzt werden. Der Zweck der neuen Verordnung ist es, alle Anforderungen an Hersteller und Anwender von In-vitro-Diagnostika zu vereinheitlichen und stärker zu überwachen. Dadurch soll eine besonders große Sicherheit für die Anwender geschaffen werden, was zu einer bestmöglichen Patientenversorgung beitragen soll.⁷⁻⁹ In der Realität bedeutet es für die Hersteller, dass immense Kosten für die Neuzulassungen der Tests anfallen. Dadurch sehen sich besonders kleinere Firmen und Produzenten von weniger stark gefragten Tests (Nischenprodukte) vor einer großen Herausforderung. Als Konsequenz werden daher Tests vom Markt genommen, da sie den Anforderungen nicht nachkommen können.

Stadien der Syphilis

Eine Infektion mit dem Schraubenbakterium *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* ist der Auslöser für eine Syphilis, deren Verlauf in drei Stadien eingeteilt werden kann. Im Frühstadium der Erkrankung, Stadium I, sind Erythem und Ulcus durum mit einer regionalen Lymphknotenschwellung die typischen Symptome.

Kommt es im Verlauf zu einer Ausbreitung der Spirochäten über das Blut, können im Stadium II nach ca. 6 Wochen generalisierte Exantheme und Lymphknotenschwellungen auftreten. Das Stadium III kann nach 3-10, manchmal aber auch erst nach 30 Jahren Erregerpersistenz auftreten und sich z.B. in Form einer Neurosyphilis oder anderen schwerwiegenden Organschäden äußern.^{1,2}



Treponema pallidum im Fluoreszenzmikroskop

dieser so essentielle Test nicht weiter produziert wird, war die Einführung der IVDR (siehe Zusatzinformation im Kasten).

STUDIE DES KONSILIARLABORS

Auch zukünftig muss es für eine valide Syphilis-Diagnostik möglich sein, Untersuchungen auf dem bisherigen Niveau durchzuführen. Daher beschäftigt sich eine der aktuellen Studien des Konsiliarlabors für *Treponema* mit der

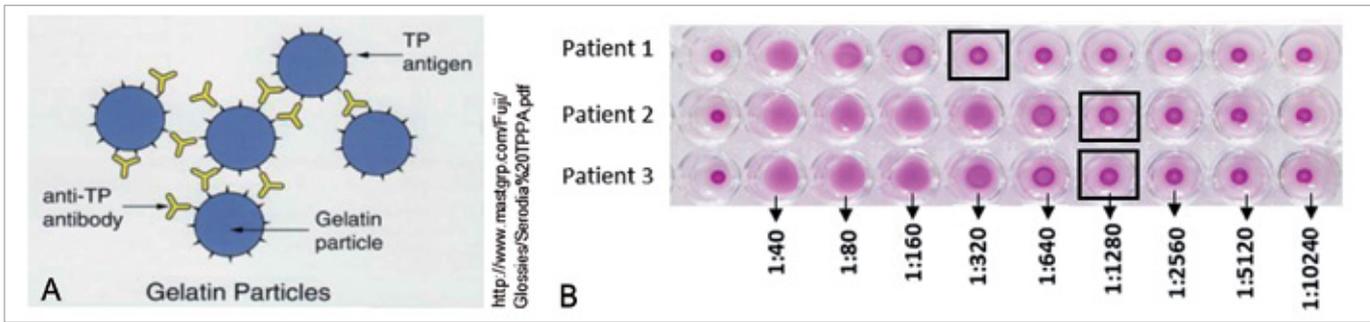


Abb. 1 Funktionsweise des TPPA (A) und Beispiele aus dem Laboralltag (B). (A) Auf Gelatinepartikel aufgebrachte Treponemenantigene binden die bei bestehender oder durchgemachter Infektion im Patientenblut vorhandenen Antikörper und agglutinieren. (B) Bei Agglutination bilden die Gelatinepartikel einen Teppich, wie bspw. bei dem Titer 1:40 der Patienten 1-3. Wenn keine treponemenspezifischen Antikörper im Patientenblut enthalten sind, sammeln sich die Gelatinepartikel am Boden des Reagenzgefäßes, wie bei dem Titer 1:10240 aller drei Patienten.

Möglichkeit anhand polyvalenter Suchteste, positive Proben sicher zu detektieren. Eine Fragestellung war hier, ob durch die Reduktion des Grenzwertes gegenüber den Herstellervorgaben eine Sensitivitätssteigerung der Teste erreicht werden kann. In vielen Laboren und Blutspendediensten wurde der TPPA aufgrund seiner sehr hohen Sensitivität als Suchtest eingesetzt. Eine Studie aus dem Jahr 2021 hat bereits gezeigt, dass die Sensitivität der weiterhin verfügbaren TPHAs (Treponema pallidum-Hämagglutinationstest) und eines TPLAs (auf Basis von Latex- statt Gelatinepartikeln zu gering ist, um als Alternative eingesetzt werden zu können, wie Tabelle 1 und 2 zeigen.¹⁰ Die TPHAs setzen als Träger der treponemenspezifischen Antigene Vogelerythrozyten anstelle der Gelatinepartikel ein. Insbesondere die falsch negativen Ergebnisse beim Vorliegen einer Frühsyphilis mit Primäraffekt schließen die in der Studie untersuchten Testsysteme als Screeningtests aus.

POLYVALENTE SUCHTESTE

Polyvalente Suchteste zum Nachweis treponemenspezifischer Antikörper sind ebenfalls für die Eingangstestung von Patientenproben zugelassen.^{11,12} Im Rahmen einer weiteren Studie aus

	TPPA (Fujirebio)	TPLA (SEKISUI)	TPHA (Bio-Rad)	TPHA (New Bio)
positiv	100%	40,9%	13,6%	13,6%
falsch negativ	0%	59,1%	86,4%	86,4%

Tab. 1 Nachweisquote von Proben mit bekanntem Primäraffekt mit dem TPPA, TPLA und zwei TPHAs verschiedener Hersteller. Die eingesetzten Tests haben gegenüber dem TPPA eine deutlich geringere Sensitivität bei Patienten, die lt. serologischer und klinischer Befunde eine akute Syphilis im Stadium 1 haben. n=22

	TPPA (Fujirebio)	TPLA (SEKISUI)	TPHA (Bio-Rad)	TPHA (New Bio)
positiv	100%	92,6%	74,1%	77,8%
falsch negativ	0%	8,1%	21,6%	18,9%
TPPA ≥1:640 (n=18)	100%	100%	100%	100%
TPPA ≤1:320 (n=9)	100%	77,8%	22,2%	33,3%

Tab. 2 Nachweisquote von Proben mit Syphilis satis curata mit dem TPPA, TPLA und zwei TPHAs verschiedener Hersteller. Auch bei Patienten mit einer ausreichend therapierten Treponemeninfektion werden durch die verwendeten Tests besonders Proben im niedrigeren Titerbereich schlechter erkannt. n=27

dem Jahr 2022 wurden daher drei polyvalente Suchteste verschiedener Hersteller zzgl. dem im Konsiliarlabor für Treponema routinemäßig verwendeten CMIA (Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay) bezüglich ihrer Sensitivität und damit ihrer Eignung als Suchtestersatz geprüft. Die Ergebnisse zeigen, dass die Suchteste zum Teil bereits eine relativ hohe Sensitivität aufweisen, wenn Sie nach Herstellerangaben verwendet werden. Bei Proben mit einer sehr geringen Antikörperantwort, z. B. in der frühen Phase der Infektion oder in seltenen Fällen bei Seronarben, lag die Sensitivität jedoch deutlich niedriger. In der Studie wurde daher untersucht, ob eine Herabsetzung der vom Hersteller vorgegebenen Grenzwerte zu einer

Steigerung der Sensitivität beitragen könnte. Insgesamt wiesen drei der vier untersuchten polyvalenten Suchteste mit Hilfe eines herabgesetzten Grenzwertes eine gute Leistung für eine sensitive Eingangstestung von Proben zur Diagnostik der Syphilis auf und können somit als Ersatz für den TPPA empfohlen werden.¹³ weitere Daten sind eingereicht

Der TPPA-Titer diene bisher in der Befundung besonders bei Verlaufskontrollen auch zur Einschätzung der Gesamtantikörperkinetik, z. B. nach Therapie, aber auch bei Verdacht auf Reinfektionen.⁶ Eine weitere Fragestellung ist daher, ob die weiterhin verfügbaren Suchteste auch zur Beurteilung der Antikörperkinetik herangezogen werden können.

Test	Probe 1: 12/2014	Probe 2: 01/2019
CMIA	5,47	19,28
TPPA	1:1280	>1:20480
FTAG	>1:20	-
FTAM	n	n
RPR	n	1:32

Tab. 3 **Beispiel eines Befundverlaufs bei einem Patienten mit Reinfektion.** Die Antikörpertiter der Aktivitätsmarker (IgM- und Lipoid-Antikörper) steigen im Verlauf von 12/2014 bis 01/2019 signifikant an und sind ein eindeutiges Zeichen für eine Reinfektion. Der TPPA-Titer stützt diese Aussage, indem er die ansteigende Gesamtantikörperkinetik wiedergibt. Auch im Index-Wert des CMIA kann die ansteigende Antikörperkinetik beobachtet werden.

In Tabelle 3 und 4 sind Beispiele aus der Routinediagnostik des Konsiliarlabors aufgeführt, die zeigen, inwieweit sich der CMIA für diese Fragestellung eignen könnte.

Die Ergebnisse des CMIA zeigen, dass auch mit Hilfe der Index-Werte eine solche Kinetik darstellbar ist. Es können Therapieerfolg und Reinfektion anhand steigender und rückläufiger Index-Werte beobachtet werden.

Für drei der vier in der Studie untersuchten Hersteller ist diese Anwendung nicht vorgesehen und daher außerhalb des vorgegebenen Verwendungszwecks, da die Teste nur qualitativ zugelassen sind. In jedem Fall können die Werte aber unterstützend zur Gesamteinschätzung der Befunde beitragen. Langfristig wäre es daher von Interesse, für alle Testsysteme möglichst eine semiquantitative Anwendung von Seiten der Hersteller in Erwägung zu ziehen.

IGM-ANTIKÖRPERTEST

Durch den Wegfall des TPPAs erhöht sich der Anspruch an die IgM-Antikörperteste. Um eine Therapie als erfolgreich zu beurteilen, soll gemäß der AWMF-Leitlinie ein Rückgang der IgM- und Lipoid-Antikörper von mindestens zwei Verdünnungsstufen, also ein vierfacher Titerrückgang innerhalb des ersten Jahres erreicht werden.⁵ Da

Test	Probe 1: 04/2018	Probe 2: 06/2018	Probe 3: 12/2018	Probe 4: 02/2019
CMIA	17,68	15,69	10,97	10,37
TPPA	1:1280	1:1280	1:1280	1:640
FTAG	>1:20	-	-	-
FTAM	1:1280	1:320	1:20	n
RPR	1:32	1:2	1:1	n

Tab. 4 **Beispiel eines Befundverlaufs bei einem Patienten nach Erstbefund und anschließender Therapie.** Die Antikörpertiter der Aktivitätsmarker (IgM- und Lipoid-Antikörper) sind im Verlauf von 04/2018 bis 02/2019 rückläufig und zeigen den Therapieerfolg an. Der TPPA-Titer stützt diese Aussage. Auch im Index-Wert des CMIA kann die rückläufige Antikörperkinetik beobachtet werden.

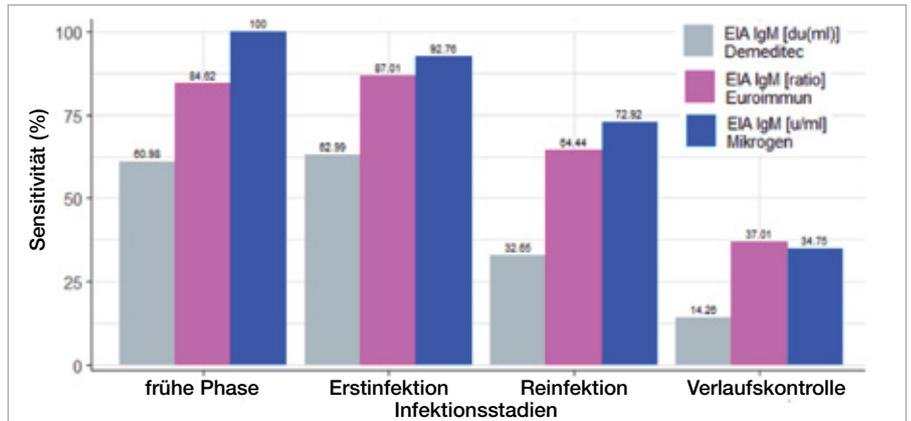


Abb. 2 **Sensitivität der IgM-EIA bezogen auf die verschiedenen Infektionsphasen.** Besonders in den frühen Phasen einer Treponemeninfektion müssen die IgM-Antikörper sicher erkannt werden. Auch im Verlauf sollte die Detektion für eine Beurteilung der Kinetik valide möglich sein.

die Antikörperkinetik nicht mehr im TPPA verfolgt werden kann, wird der Verlauf von IgM-Antikörpertitern und damit die Quantifizierung ebenjener umso wichtiger. In einer weiteren Studie befasst sich das Konsiliarlabor daher aktuell mit dem Vergleich von verschiedenen IgM-Testsystemen.¹⁴ Insgesamt hatten alle untersuchten IgM-EIA eine erheblich reduzierte Sensitivität im Vergleich zum Goldstandard 19s-FTA-ABS-IgM. Unter Berücksichtigung der klinischen Einschätzung (Abb. 2) zeigte sich besonders der Test der Fa. Mikrogen als sehr verlässlich bei der Erkennung der frühen Infektionsphasen. Bei den Verlaufskontrollen nach Therapie sind alle verwendeten Teste deutlich schneller wieder negativ, als der 19s-FTA-ABS-IgM-Test. Es wäre aber dennoch möglich, mit diesen Testen den Therapieerfolg zu dokumentieren. IgM-Immunoblots sind insgesamt weniger sensitiv als die EIA-Teste oder

der 19s-FTA-ABS-IgM-Test und liefern auch nur ein qualitatives Ergebnis mit einer sehr hohen Spezifität.¹⁴ Die Beurteilung der Kinetik ist mit diesen Testen nicht möglich.

NEUROSYPHILIS

Zu den Fragestellungen nach Syphilis in der Schwangerschaft und Diagnostik bei Verdacht auf eine Neurosyphilis sind weitere Studien erforderlich und zum Teil von Seiten des Konsiliarlabors bereits in Planung bzw. Bearbeitung. Nach Klärung aller noch offenen Fragen zur Syphilis-Diagnostik ohne TPPA muss eine neue Leitlinie erarbeitet werden. Die Erstellung einer aktualisierten Leitlinie ist dringend erforderlich, damit Ärzte und Beratungsstellen auch weiterhin eine valide Syphilis-Diagnostik anbieten können.

Dr. rer. nat. Juliane Fazio
 MVZ Labor Krone eGmbH
 Siemensstraße 40 | 32105 Bad Salzungen
 E-Mail: jfazio@laborkrone.de

Literatur

- 1 LAFond, R., Lukehart, S. (2016). Biological Basis of Syphilis, *Clinical Microbiology Reviews*.
- 2 Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tjiplica, G., Potočnik, M., Patel, R. (2020). European guideline on the management of syphilis. *JEADV*. (S. 574-588).
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. (2023). Syphilis: Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC.
- 4 Jansen, K., Bremer, V. (2024). Syphilis in Deutschland in den Jahren 2020 – 2022 – Neuer Höchststand von Infektionen nach Rückgang während der COVID-19-Pandemie. DOI10.25646/11907. (S.7:3-24).
- 5 Deutsche STI Gesellschaft. (2023). Diagnostik und Therapie der Syphilis. Von https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-002I_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2021_06.pdf abgerufen.
- 6 Hagedorn, H., Brockmeyer, N., Hunfeld, K., Münstermann, D., Potthoff, A., Schöfer, H. (2012). MIQ 16 Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektologischen Diagnostik. Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH.
- 7 VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission.
- 8 VERORDNUNG (EU) 2022/112 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 25. Januar 2022 zur Änderung der Verordnung (EU) 2017/746 hinsichtlich der Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika und des späteren Geltungsbeginns der Bedingungen für hausinterne Produkte.
- 9 Kahles, A., Goldschmid, H., Volckmar, AL., Ploeger, C., Kazdal, D., Penzel, R., Budczies, J., Flechtenmacher, C., Gassner, UM., Brüggemann, M., Vogeser, M., Schirmacher, P., Stenzinger, A. (2023). Die Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) in der Praxis: Umsetzung von Anhang I in der Pathologie. *Pathologie* 2023 · 44:381-391.
- 10 Guttman, S., Fazio, J., Gunkel, T. (2022). Comparative performance measurement of agglutination assays for antibody detection against *Treponema pallidum*. 74. Jahrestagung DGHM.
- 11 Sena, A., White, B., Sparling, F. (2010). Novel *treponema pallidum* serologic tests: A paradigm shift in syphilis screening for the 21st century, *Clinical Infectious Diseases* 2010, Volume 51. (S. 700-708).
- 12 Park, U., Fakile, Y., Chow, J. (2019). Performance of treponemal tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis*. (S. 68(6):913-918).
- 13 Fazio J., Höppner, M., Neißer, T., Meyer-Schlinkmann, K., Jansen, K., Hagedorn, H., Münstermann, D. (2023). Four polyvalent screening assays in comparison to the TPPA. *STI&HIV 2023 World Congress*.
- 14 Fazio J., Höppner, M., Neißer, T., Meyer-Schlinkmann, K., Hagedorn, H., Münstermann, D. (2023). Comparison of monovalent Enzymimmunoassays (EIAs) with the gold standard 19s-FTA-ABS-IgM. 75. Jahrestagung DGHM.

SYPHILIS IN DEUTSCHLAND IN DEN JAHREN 2020 – 2022

Neuer Höchststand von Infektionen nach Rückgang während der COVID-19-Pandemie

Im Jahr 2022 wurden dem RKI 8.305 Syphilis-Fälle gemeldet. In den vorausgehenden Jahren 2020 und 2021 fiel die Anzahl der Fälle gegenüber dem jeweiligen Vorjahr um 524 (6,6%) bzw. 665 (9,0%) ab (Abb. 1). Mit einem Anstieg von 1.560 Fällen im Jahr 2022 (23,1%) erreichte die Anzahl der Syphilis-Fälle in Deutschland einen neuen Höchststand. Bundesweit lag die Syphilis-Inzidenz im Jahr 2022 mit 10,0 Fällen/100.000 Einwohner (Einw.) über der Inzidenz der Jahre 2020 (8,9) und 2021 (8,1) und auch über dem Median der fünf Vorjahre (8,9).

staaten Berlin (41,3) und Hamburg (23,1) registriert. Leicht höher als im Bundesdurchschnitt waren die Inzidenzen auch in Bayern (10,6), Sachsen (10,5) und Bremen (10,1). Die Inzidenzen in allen anderen Bundesländern lagen unter dem Bundesdurchschnitt, mit den niedrigsten Werten in Sachsen-Anhalt (5,2), Mecklenburg-Vorpommern (4,9) und Brandenburg (4,4). Insgesamt handelt es sich bei der Syphilis in Deutschland um eine geografisch eher auf die Ballungsräume konzentrierte Epidemie, aber auch ländlichere Gebiete sind betroffen.

GEOGRAFISCHE VERTEILUNG

Wie in den vorherigen Jahren sind große Unterschiede in der Syphilis-Inzidenz zwischen den Bundesländern zu beobachten. Die mit Abstand höchsten Inzidenzen wurden in den Stadt-

INFEKTIONEN BEI MSM

In den Jahren 2020 und 2021 fiel die Anzahl der Syphilis-Fälle von MSM gegenüber dem Vorjahr um 6,7% (-359 Fälle) bzw. 8,8% (-440 Fälle) und stieg 2022 um 18,4% (842 Fälle) an (Abb. 2).

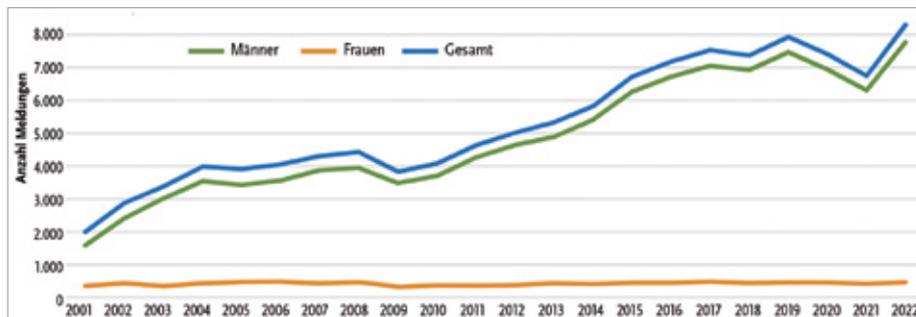


Abb. 1 Syphilis in Deutschland: Anzahl der gemeldeten Fälle nach Geschlecht und Jahr der Diagnose, IFSG-Meldezahlen 2001 – 2022 (n = 116.439)

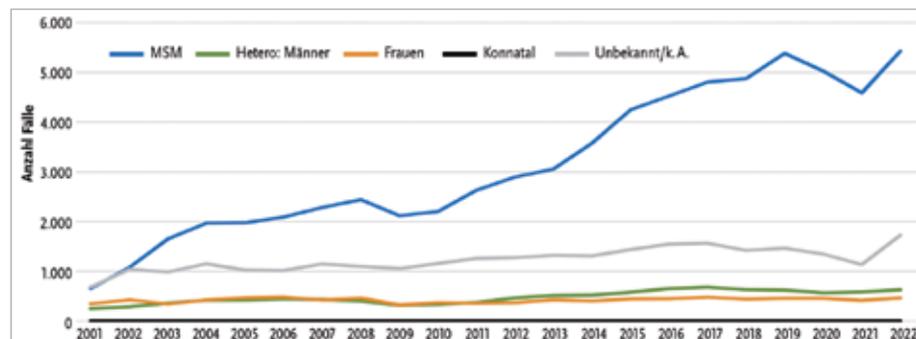


Abb. 2 Anzahl gemeldeter Syphilis-Infektionen nach wahrscheinlichem Infektionsweg. Deutschland, IFSG-Meldezahlen 2001 – 2022 (n = 116.529). MSM = Männer, die Sex mit Männern haben; k. A. = keine Angabe

Quelle: Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts 7/2024

PHILIPP DE LEUW, FRANKFURT

Doxycyclin – Nebenwirkungsprofil

Doxycyclin wird zunehmend als Doxy-PEP zur Prävention von sexuell übertragbaren Infektionen eingesetzt. In der Regel wird das Antibiotikum gut vertragen, doch es gibt auch Nebenwirkungen, die man erkennen sollte und über die man angesichts des Off label-Use bei dieser Indikation aufklären muss.

Mit knapp 1,4 Millionen Verordnungen pro Jahr ist Doxycyclin das am häufigsten verordnete Antibiotikum im infektiologischen Praxisalltag, wobei der Fokus in der Behandlung und Prävention von Chlamydien- und Syphilisinfektionen („Doxy-PEP“) liegt. Besonders in den jüngsten nationalen und internationalen Leitlinien zur Doxy-PEP erscheint es sinnvoll, sich kritisch mit Nebenwirkungen und Komplikationen der Doxycyclin-Einnahme auseinanderzusetzen und Patient*innen im Rahmen einer verordneten oder eigenständig initiierten Therapie entsprechend aufzuklären.

ANWENDUNG

Doxycyclin sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme nach oder während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern. Die Resorptionsquote wird dadurch nur

unwesentlich beeinträchtigt. Um ösophageale Ulzerationen zu vermeiden, sollte die Tablette mit einem Glas Wasser (keine Milch!) am besten im Stehen oder Sitzen und nicht unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden.

GEGENANZEIGEN

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Schwangerschaft und Stillzeit, Kinder unter 8 Jahre und schwere Funktionsstörungen der Leber.

VORSICHT

Vorsicht ist geboten bei Patient*innen mit Myasthenia gravis, da das Risiko einer Verschlimmerung der Erkrankung besteht. Ferner können Tetracycline zu einer Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes führen.

NEBENWIRKUNGEN

Die häufigsten Nebenwirkungen von Doxycyclin sind Magen-Darm-Be-

schwerden wie Sodbrennen, Erbrechen, Blähungen, Fettstühle und Durchfall. Bei schweren Durchfällen besteht Verdacht auf eine pseudomembranöse Enterokolitis, meist ausgelöst durch Clostridium difficile. Besonders relevant, vor allem bei Urlaubern (z.B. „Besuch der Pride auf Gran Canaria“), sind allergische Hautreaktionen und eine erhöhte Photosensibilisierung der Haut mit dem Bild einer Dermatitis. Ursache ist eine pho-



© AdobeStock

Abb. 1

totoxische Reaktion: Die UV-Strahlung aktiviert chemisch das Doxycyclin, was



Kurzportrait Doxycyclin

Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Tetracykline. Der Grundstein der Geschichte der Tetracycline wurde 1948 durch den US-amerikanischen Chemiker Benjamin Minge Duggar mit der Entdeckung von Chlortetracyclin gelegt, welches er aus Streptomyces aureofaciens isolierte. Tetracycline binden an die 30S-Untereinheit der Ribosomen. Diese Bindung blockiert die Anlagerung der tRNA. A. C. Finlay, ein Chemiker bei Pfizer, modifizierte diese natürliche Substanz und erhielt ein Molekül mit verbesserter Stabilität und Bioverfügbarkeit: Doxycyclin. 1967 kam Doxycyclin erstmals in den USA auf den Markt und wurde ursprünglich in der Tiermast eingesetzt. Heute steht Doxycyclin auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation. Die Liste der Indikationen für das Breitbandantibiotikum ist lang, umfasst viele Infektionen, aber nicht die Prävention von sexuell übertragbaren Infektionen.

Zellschäden in der Haut zur Folge hat. Klinisch zeigt sich dies wie ein Sonnenbrand, jedoch häufig mit einer stärkeren „Verbrennung“, Schwellung und Blasenbildung (Abb. 1).

Absolut harmlos, aber oft Anlass für eine Konsultation, ist die schwarze *Lingua villosa* (Haarzunge) (Abb. 2). Ursache hierfür ist eine Veränderung der oralen Mikroflora unter Einnahme, die die Zungenpapillen beeinflusst

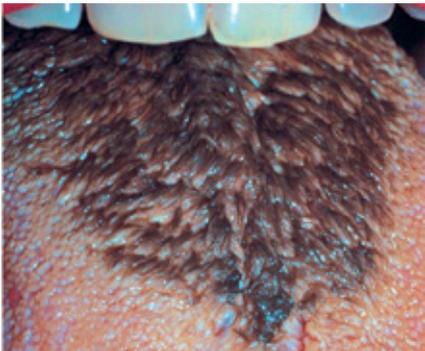


Abb. 2 **Schwarze Haarzunge**

und die mechanische Reinigung der Zungenoberfläche verlangsamt. Dies führt zur „haarigen“ Ansammlung abgestorbener Zellen. Nahrungsmittel, Rauchen und Bakterien können dann die dunkle oder schwarze Erscheinung verursachen. Durch mechanische Reinigung der Zunge und das Absetzen des Medikaments bildet sich die Haarzunge schnell zurück.

Irreversible Zahnverfärbungen treten bei unsachgemäßer Verordnung bei Kindern (bis zum Alter von 8 Jahren) häufig auf, bei Erwachsenen jedoch nur bei Langzeitbehandlung (z.B. „Doxy-PEP beim sexuell hochaktiven Patienten?“). Bei Erwachsenen lagert sich das gelbliche Medikament nicht in die innere Struktur der Zähne ein, sondern führt zu oberflächlichen Verfärbungen (Abb. 3). Doxycyclin bindet an die Glykoproteine der sogenannten Zahnoberhaut (Pellikelschicht). Lichteinwirkung oder bakterielle Aktivität führen zu Oxidationsprozessen und bilden mit Eisen



Abb. 3 **Doxycycline-Induced staining of Adult Teeth**

einen unlöslichen Chelatkomplex. In der Regel lassen sich solche Verfärbungen durch gute Zahnhygiene vermeiden. Sollten ästhetisch störende Verfärbungen auftreten, können diese durch eine professionelle Zahnreinigung und gegebenenfalls Bleaching entfernt werden.

INTRAKRANIELLE HYPERTENSION

Besonders aufmerksam sollten Behandler werden, wenn Patient*innen unter Doxycyclin-Einnahme über Cephalgien, Sehstörungen, Tinnitus, Übelkeit und/oder Erbrechen klagen. Ursache könnte ein Pseudotumor cerebri, auch idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) genannt, sein. Die Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom, treten in der Regel täglich auf und sind intensiv, ähnlich einer Migräne. Die Sehstörungen manifestieren sich klassischerweise in Form von verschwommenem Sehen und Doppelbildern. Patient*innen berichten auch von „Flimmern“ oder Lichtblitzen. Bei der Funduskopie zeigt sich ein Papillenödem. Gelegentlich treten Schmerzen im Nacken- und Schulterbereich auf.

Essenziell für die Beurteilung und Aufklärung eines möglichen Risikos ist eine genaue Medikamentenanamnese. Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin A (alimentäre Überdosierung), Retinoiden (z.B. zur Behandlung von Akne), Tetracyklinen, Kontrazeptiva mit hoher Östrogendosis, Lithium und/ oder Nitrofurantoin erhöht das

Risiko einer intrakraniellen Hypertension erheblich.

Bei der Funduskopie ist oft ein Papillenödem sichtbar. Das MRT des Neurokraniums dient hauptsächlich zum Ausschluss anderer Ursachen. Meist werden dabei keine relevanten Veränderungen festgestellt. In der Lumbalpunktion wird ein erhöhter Liquordruck festgestellt, was die Diagnose unterstützt. Die Therapie wird interdisziplinär durch ein Team aus Neurologen, Neurochirurgen und Augenärzten festgelegt und umfasst die Einnahme von Acetazolamid oder alternativ Topiramid sowie kurzfristig entlastende Lumbalpunktionen. Als Ultima Ratio kommt eine Shunt-Operation infrage.

WECHSELWIRKUNGEN

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Zink-, Bismut- oder Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle, Colestipol und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2-3 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, induzierende Stoffe aus der Klasse der Barbiturate und andere antikonvulsiv wirksame Pharmaka wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Doxycyclin beschleunigen.

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonharnstoff Derivaten (orale Antidiabetika) verstärken. Da unter Tetracyklinen die Plasmaprothrombin-Aktivität gesenkt werden kann, muss bei anti-

koagulierten Patienten eine Dosisreduktion der Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden. Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

ÜBERDOSIERUNG

Bei Überdosierung besteht die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pancreatitis.

NEBENEFFEKTE

Der Einfluss auf die Entwicklung von Resistenzen bei „inflationärer“ Anwendung von Antibiotika ist aus der Veterinärmedizin seit Jahrzehnten gut bekannt. Beim Menschen wurden in den Studien zur Doxy-PEP ebenfalls

erhöhte Resistenzraten bei *Staphylococcus aureus* (insbesondere MRSA), *Neisseria gonorrhoeae* und Enterobakterien beobachtet. Als Behandler*innen tragen wir die Verantwortung, besonders im Rahmen der Einführung der Doxy-PEP unsere Patientinnen über Risiken, Nutzen und Wechselwirkungen aufzuklären. Insbesondere die unkritische Anwendung durch die Patient*innen (z.B. „Restbestände“, von Freunden) sowie das Bewerben der Doxy-PEP und die Möglichkeit zur Bestellung ohne Rezept im Internet resultieren in einer deutlichen Abnahme der Versorgungsqualität.

Dr. Philipp de Leuw
Infektiologikum
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt am Main
E-Mail: deleuw@infektiologikum.de

Doxycyclin ohne Rezept aus dem Internet

Doxycyclin kann man im Internet ohne Rezept kaufen. Auf die „Resistenz-Debatte“ reagiert der Internet-Verkäufer mit Manipulation und Propaganda. Den Kritikern der freizügigen Doxy-PEP werden andere Motive unterstellt wie „latente Homophobie“ oder „persönliche Ideen zur richtigen Art von Sex“ oder die Ablehnung eines „biomedizinisch optimierten Lebensstils“.



A dry look at the resistance debate

Why do we take a more rational approach to the often critically viewed use of antibiotics in many areas of medicine and veterinary medicine, while antibiotic STI prophylaxis triggers an emotional debate – even though it only concerns a small part of the populati-

on? *Are there sometimes other motives behind the pronounced skepticism towards this method than just the risk of resistance? Could latent homophobia, personal ideas of “the right way of having sex” or the rejection of a biomedically-optimized lifestyle play a role?*

Dr. Philipp de Leuw / Dr. Ramona Pauli

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Marylyn Addo, Hamburg
Prof. Johannes Bogner, München
Prof. Rika Draenert, München
Prof. Stefan Esser, Essen
Prof. Thomas Glück, Trostberg
Prof. Thomas Harrer, Erlangen
Prof. Christian Hoffmann, Hamburg
Prof. Christoph Lübbert, Leipzig
Dr. Camilla Rothe, München
Prof. Leif Sander, Berlin
Prof. Christoph Spinner, München
Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
Dr. Hartmut Stocker, Berlin
Prof. Maria Vehreschild, Frankfurt
Prof. Stefan Zeuzem, Frankfurt

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
Am Sportplatz 1 · 82041 Oberhaching
redaktion@hivandmore.de

Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt
Daniel Pauli, Frankfurt am Main

Redaktionelle Mitarbeit

PD Ulrich Seybold, München
Prof. Christoph Stephan, Frankfurt

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Lauterbach

Internet

www.infectionandmore.de

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten
Jahresabonnement: 70,- €
inkl. MwSt. und Versandkosten
Abonnements müssen drei Monate vor
Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
Apotheker- und Ärztebank
IBAN DE44 3006 0601 0005 4897 60
BIC DAAEDED3

Copyright

ISSN: 2942-8041

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München
info@hivandmore.de

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.