

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Charité - Universitätsmedizin Berlin
Förderkennzeichen:	01VSF21021
Akronym:	S3-MUM
Projekttitel:	S3-Leitline Management der Urethritis bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen
Autorinnen und Autoren:	Priv.-Doz. Ricardo Niklas Werner
Förderzeitraum:	1. April 2022 - 30. September 2024
Ansprechpartner:	Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo Niklas Werner

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt S3-MUM wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21021 gefördert.

Zusammenfassung

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

Methodik: Die evidenzbasierte S3-Leitlinie wurde entsprechend der methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt. Mitglieder der Leitlinienkommission wurden unter repräsentativer Beteiligung der Interessengruppen von Fachgesellschaften und Organisationen nominiert. Für die evidenzbasierten Leitlinienfragen erfolgten systematische Reviews und Metaanalysen entlang der methodischen Vorgaben nach Cochrane. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer erfolgte, wie in der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methodik vorgegeben, endpunktbezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren. Die Konsentierung von Empfehlungen erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation. Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung und interner Begutachtung erfolgte eine externe Begutachtung und Konsultation der Leitlinie. Die Leitlinie wurde in ihrer finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Ergebnisse: Im Rahmen der systematischen Literaturlaufarbeitung wurden 163 relevante Publikationen identifiziert, darunter 88 für epidemiologische Fragestellungen, 34 für diagnostische und 41 für therapeutische Fragestellungen. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Literaturlaufarbeitung findet sich im Evidenzbericht. Es wurden insgesamt 50 Empfehlungen (30 evidenzbasiert, 20 konsensbasiert) und 8 Statements konsentiert. Diese wurden in ein Flowchart eingearbeitet, das ebenfalls von der Leitlinienkommission abgestimmt wurde. Die Empfehlungen der Leitlinie betreffen u. a. die Klassifikation, Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Indikationsstellung für die empirische Therapie, die erregerspezifische Behandlung, spezifische Situationen und Fragen der Beratung und Nachsorge.

Diskussion: Die vorliegende Leitlinie stellt die erste evidenzbasierte, syndromorientierte Leitlinie zum Management von männlichen Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer Urethritis dar. Durch die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen ergeben sich wesentliche Neuerungen für die Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf penile Urethritis. Insbesondere der weitmögliche Verzicht auf Azithromycin in der empirischen Behandlung dieses häufigen Krankheitsbilds soll helfen, die Resistenzentwicklung relevanter Erreger nicht weiter zu befördern.

Schlagnworte: Urethritis, Gonorrhoe, Nicht-gonorrhoeische Urethritis, Dysurie, Ausfluss

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	4
II	Abbildungsverzeichnis	4
III	Tabellenverzeichnis	4
1	Projektziele	5
2	Projektdurchführung	8
2.1	Projektbeteiligte	8
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts.....	13
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	14
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	15
3	Methodik	16
4	Projektergebnisse	19
5	Diskussion der Projektergebnisse	26
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	26
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	27
IV	Literaturverzeichnis.....	28
V	Anlagen.....	32

I Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
C. trachomatis	Chlamydia trachomatis
dEBM	Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GU	Gonorrhoeische Urethritis
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IA	Innovationsausschuss
M. genitalium	Mycoplasma genitalium
N. gonorrhoeae	Neisseria gonorrhoeae
NGU	Nicht-gonorrhoeische Urethritis
NKLM	Nationaler Kompetenzbasierter Lernzielkatalog Medizin
PrEP	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RKI	Robert Koch-Institut

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienselektion	22
Abbildung 2: Beispiel einer Summary of Findings-Tabelle.....	23

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Projektbeteiligte: Konsortialführung und Konsortialpartner	9
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatstragende	9
Tabelle 3: Projektablauf und Meilensteine	14
Tabelle 4: Bewertung der Interessenerklärungen der Beteiligten.....	20
Tabelle 5: Projektziele und Zuordnung zu den erzielten Projektergebnissen	25

1 Projektziele

Hintergrund

Die Urethritis ist eine häufige Erkrankung, die in erster Linie durch sexuell übertragene bakterielle Pathogene verursacht wird, darunter Chlamydia (C.) trachomatis, Neisseria (N.) gonorrhoeae und Mycoplasma (M.) genitalium. Weltweit gehören urogenitale Infektionen mit C. trachomatis und N. gonorrhoeae mit 127 beziehungsweise 87 Mio. jährlich auftretenden Fällen zu den häufigen behandlungsbedürftigen Infektionserkrankungen. (1, 2) M. genitalium ist für bis zu 30% der Urethritiden bei Männern verantwortlich (3) und Koinfektionen, insbesondere von M. genitalium und C. trachomatis, aber auch von N. gonorrhoeae und C. trachomatis sind häufig. (4-6)

Für Frankreich wurde zwischen den Jahren 2007 und 2017 eine im zeitlichen Verlauf stabile Inzidenz der Urethritis mit etwa 200 Fällen/Jahr pro 100.000 Männern ab dem Alter von 15 Jahren berichtet. (7) Daten aus einem bevölkerungsrepräsentativen Survey des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland zeigen die höchsten Prävalenzen urogenitaler Infektionen mit C. trachomatis für Frauen mit 2,3% bei 18-24-Jährigen und für Männer mit 3,5% bei 25-29-Jährigen. (8) In Europa waren im Jahr 2019 Männer mehr als drei Mal so häufig mit Gonokokken infiziert wie Frauen. (9) Für den Nachweis von N. gonorrhoeae jeglicher anatomischer Lokalisation zeigte sich in Sachsen eine Verzehnfachung der gemeldeten Infektionen zwischen 2001 und 2019, was sowohl auf einen tatsächlichen Anstieg als auch auf eine Verbesserung des Test- und Beratungsangebots zurückgeführt wird. (10)

Studiendaten legen nahe, dass Infektionen mit den bakteriellen Erregern der Urethritis bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten. In Querschnittsstudien in Deutschland unter MSM wurde eine Prävalenz urogenitaler Infektionen mit C. trachomatis, N. gonorrhoeae und M. genitalium von insgesamt 8,3% beziehungsweise 9,0% erfasst. (6, 11) 37,0% der Teilnehmenden mit ausschließlich urogenitaler Infektion gaben an, Beschwerden zu haben. (6) Die zunehmend verbreitete Nutzung der hocheffektiven HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) stellt die Versorgung von bakteriellen sexuell übertragenen Infektionen (STI) vor Herausforderungen, (6, 12) etwa in Hinblick auf das umfangreiche, regelmäßige Screening und den Umgang mit asymptomatischen Infektionen. Die aus Deutschland bislang verfügbaren Daten lassen keinen signifikanten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von STI unter PrEP-Nutzenden (Vergleich vor und nach PrEP-Initiierung) erkennen. (11, 13, 14) Allerdings ist, in Bezug auf die bundesweite Inzidenz von STI, insbesondere bei der Syphilis, ein ausgeprägter Anstieg der diagnostizierten Fälle festzustellen.

Gonokokken haben gegenüber allen ehemals als First-Line Therapie empfohlenen Antibiotika Resistenzen entwickelt. (15) Gegenüber Azithromycin bestehen europaweit und in Deutschland mittlerweile in einem erheblichen Anteil der Gonokokken-Isolate Resistenzen, während zugleich der Anteil an Isolaten mit verminderter Suszeptibilität gegenüber Ceftriaxon zunimmt. (16, 17) In besonderem Maße beunruhigend sind Fälle von ‚extensively drug resistant‘ (XDR) N. gonorrhoeae-Isolaten. (18, 19) Auch M. genitalium weist problematische und weltweit zunehmende Resistenzen auf. (4, 5, 20, 21) In einer Studie zeigten sich bei MSM in Berlin Resistenzen gegenüber Azithromycin in nahezu 80% und gegenüber Fluorchinolonen in 13%. (22) Die neben der Kombinations-Behandlung mit Azithromycin und Moxifloxacin

verbleibende Therapieoptionen für *M. genitalium* besteht aus dem nur über die internationale Apotheke verfügbaren Pristinamycin. (23)

Die aktuell für die Gonokokkeninfektion im Regelfall empfohlene duale Therapie, nach der neben Ceftriaxon die Verordnung von Azithromycin indiziert ist, steht unter dem Verdacht, bei Vorliegen einer Koinfektion mit Mykoplasmen deren Resistenzen gegenüber Azithromycin zu befördern. (24) Ein analoges Problem resultiert für die kalkulierte Behandlung der nicht-gonorrhoeischen Urethritis, wenn eine Doxycyclin-Unverträglichkeit besteht: in diesem Fall besteht das leitliniengerechte Regime für die Behandlung von Chlamydieninfektionen ebenfalls in der Verordnung von Azithromycin 1,5g p.o. einmalig. (25) Es liegen Daten vor, die nahelegen, dass eine Behandlung von Chlamydien mit dem 5-Tage-Regime von Azithromycin ebenso effektiv ist, wie die einmalige Behandlung mit 1,5g p.o., (26) jedoch in geringerem Ausmaß Resistenzen bei möglicher Koinfektion mit Mykoplasmen induziert. (24) Diese Überlegungen verdeutlichen, dass bei der Empfehlung einer sachgerechten kalkulierten Antibiotikabehandlung die Betrachtung einzelner Urethritis-Erreger die Versorgungslage nur unzureichend abbildet.

Projektziele

1) Förderung eines evidenzbasierten, syndrom-orientierten, integrativen Ansatzes zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der sexuell übertragenen Urethritiden

Die sexuell übertragene Urethritis wird in erster Linie durch bakterielle Pathogene (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Mycoplasma genitalium*) verursacht. Je nach verursachendem Erreger kann es zu unterschiedlich ausgeprägten Manifestationen kommen, jedoch ist weder die Unterscheidung der Erreger noch der Ausschluss von Koinfektionen alleine aufgrund anamnestischer und klinischer Merkmale sicher möglich. In der klinisch-praktischen Versorgungssituation ist jedoch im Regelfall, noch vor Erhalt des mikrobiologischen oder laborchemischen Erregernachweises, die Einleitung einer kalkulierten antibiotischen Therapie indiziert. (25, 27, 28) In Deutschland liegen konsensbasierte (S2k) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie separat für verschiedene auslösende Pathogene (*N. gonorrhoeae*, (27) *C. trachomatis*, (25) in Erstellung: Mykoplasmen/Ureaplasmen (29)) vor, die jedoch als Erreger-spezifische Leitlinien der klinischen-praktischen Versorgungsrealität eines symptom-orientierten integrativen Ansatzes nicht vollständig gerecht werden.

2) Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bakterieller Erreger von Urethritiden durch sachgerechte und evidenzbasierte Antibiotikaverordnungen (Antibiotic Stewardship)

Epidemiologische Daten verdeutlichen die Häufigkeit der Prävalenz von Koinfektionen mit verschiedenen bakteriellen Erregern, insbesondere von *M. genitalium* als Koinfektion der urethralen Gonorrhoe und Chlamydieninfektion. (4-6) Vor dem Hintergrund der problematischen Resistenzlage von *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* (5, 22) besteht erhebliche Unsicherheit bezüglich der Leitlinien-basierten dualen antibiotischen Therapie der Gonorrhoe und des Anwendungsschemas von Azithromycin zur Behandlung der Nicht-gonorrhoeischen Urethritis (NGU) im Fall von Doxycyclin-Unverträglichkeiten. (24, 26, 30, 31) Die beantragte Leitlinie soll durch die systematische, erregerübergreifende, syndromorientierte Herangehensweise der komplexen Versorgungsrealität Rechnung tragen. Dies beinhaltet die Abwägung erwünschter und unerwünschter Effekte von

Versorgungsstrategien unter Berücksichtigung von Koinfektionen, Suszeptibilitäten und der Resistenzlage aller für das Geschehen relevanten bakteriellen Erreger. Einer Über-, Unter- und Fehlversorgung mit Antibiotika soll auf dieser Grundlage durch Anwendung der Leitlinie möglichst weit vorgebeugt werden („Antibiotic Stewardship“). Eine jährliche strukturierte Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs durch die Steuergruppe in Kooperation mit dem RKI und den Konsiliarlaboren soll im Folgenden die Aktualität der Leitlinienempfehlungen gewährleisten.

3) Harmonisierung der heterogenen Versorgungslage in Deutschland, insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Therapie

Im Rahmen der Erstellung der beantragten S3-Leitlinie soll unter Berücksichtigung systematisch erfasster Evidenz zur Erreger-Epidemiologie und Effektivität antibiotischer Therapien sowie aktueller Daten zur mikrobiellen Resistenzlage in Deutschland ein diagnostischer und therapeutischer Algorithmus erarbeitet und konsentiert werden, der eine Leitsymptom-orientierte und praktische Übersicht über ein standardisiertes Vorgehen für das Management von Patienten mit Symptomen einer Urethritis beinhaltet. Hierbei sollen Empfehlungen zu den folgenden Fragestellungen erstellt werden:

- Durchzuführende Diagnostik in Abhängigkeit von anamnestischen Angaben und der Klinik (z.B. Erreger-spez. PCR-Diagnostik, mikrobiologische Kultur, Point-of-Care-Tests)
- Indikationen zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie ohne Vorliegen eines mikrobiologischen bzw. laborchemischen Erregernachweises
- Art der kalkulierten antibiotischen Therapie in Abhängigkeit von Anamnese, Klinik und Ergebnissen der initialen Diagnostik (z.B. Inspektion, Methylenblau-Färbung)
- Art der antibiotischen Therapie bei Vorliegen eines mikrobiologischen bzw. laborchemischen Erregernachweises und Ausschluss relevanter Koinfektionen.

4) Reduktion der Transmission und der Inzidenz weiterer STIs: Sensibilisierung für relevante Aspekte in der ärztlichen Aufklärung und Prävention

Darüber hinaus soll die Erstellung eines übersichtlichen und umfassenden Algorithmus Unsicherheiten im Umgang mit dem betreffenden Patientenkollektiv nehmen und für relevante Aspekte der Aufklärung, Prävention und Nachsorge zusätzlich sensibilisieren:

- Reduktion der weiteren Transmission: Sexuelle Karenz bis zum Therapieerfolg, Notwendigkeit der Partner*innen-Benachrichtigung bzw. –Therapie, Ausschluss anderer STIs (z.B. HIV, Syphilis, virale Hepatitiden)
- Reduktion des individuellen Risikos für weitere STIs: Aufklärung über allgemeine Maßnahmen (z.B. Kondomgebrauch), Indikationen zur Aufklärung über HIV-Präventionsmaßnahmen (z.B. HIV-Prä- und Postexpositionsprophylaxe (PrEP und PEP)), Aufklärung über Impfungen zur Prävention von STIs (z.B. Hepatitis A/B, HPV)
- Nachsorge: Terminierung einer Kontrolluntersuchung, ggf. Anpassung der Antibiose.

5) Systematische Identifikation von offenen Forschungsfragen und konsensbasierte Erarbeitung klinisch relevanter wissenschaftlicher Folgeprojekte

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz und der strukturierten Erarbeitung von Empfehlungen offenbaren sich klinisch relevante Fragestellungen, die innerhalb der interdisziplinären Leitlinienkommission aufgrund unterschiedlicher Einschätzungen bei einer unzureichenden Evidenzgrundlage zu Diskussionen führen. Daher eignet sich eine evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie nicht nur als Instrument der Qualitätssicherung, sondern der Prozess ihrer Entwicklung auch zur Identifikation und Bewertung klinisch relevanter Forschungsfragen. Die-se können Grundlage für die Planung wissenschaftlicher Folgeprojekte und bundesweiter Forschungsnetzwerke sein. Im Rahmen des vorliegenden Projektantrags wird dieses Potenzial für die Identifikation und Bewertung von Forschungsbedarfen konsequent in die Entwicklung von Empfehlungen integriert.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Die Koordination der Leitlinienerstellung erfolgte leitend durch PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG) und Isabell Vader, MPH (dEBM) in enger Interaktion mit der Steuerungsgruppe und mit der Methodengruppe der Leitlinie. Projektkoordination und Leitliniensekretariat waren an der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM, Leitung: Prof. Dr. med. Alexander Nast) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und an der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG, Präsident: Prof. Dr. med. Norbert H. Brockmeyer) angesiedelt. Die Steuerungsgruppe war für die Vorbereitung der Leitlinieninhalte und Evidenzaufarbeitung sowie für die Moderation von Konflikten in der Leitlinienkommission zuständig. Die Steuerungsgruppe ist zudem für die jährlich geplante Prüfung der Aktualität der Leitlinienempfehlungen verantwortlich. Mitglieder der Steuerungsgruppe sind (in alphabetischer Reihenfolge): PD Dr. med. Viviane Bremer (RKI, DSTIG), Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer (WIR, DSTIG), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG), Dr. med. Heinrich Rasokat (UK Köln, DSTIG), PD Dr. med. Laila Schneidewind (UroEvidence, DGU), PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG), siehe Tabelle 1. Die Methodengruppe war für die Planung und Durchführung methodischer Schritte der Leitlinien-entwicklung sowie für die Erstellung des Evidenzberichts (u.a. Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, Zusammenfassungen, Publikationen) und des Leitlinienreports zuständig. Mitglieder der Methodengruppe sind (in alphabetischer Reihenfolge): Susan Abunijela, M.Sc. (RKI; Datenerfassung und Auswertung), Xenia Alberti (DSTIG; Leitliniensekretariat), Lisa Branke, M.Sc. (RKI; Datenerfassung und Auswertung), Martin Dittmann (dEBM; Leitliniensekretariat), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI; Leitung Methodengruppe RKI), Antonia Pennitz (dEBM; Datenerfassung, Auswertung), Isabell Vader, MPH (dEBM; Leitung und Koordination der methodischen Arbeit, Datenerfassung und Auswertung), PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM; Koordination der Leitlinienkommission und der methodischen Arbeit, Datenerfassung und Auswertung), Christoph Zeyen (dEBM; Datenerfassung, Auswertung). Eine Übersicht über die beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen und deren Mandatstragende findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 1: Projektbeteiligte: Konsortialführung und Konsortialpartner

Name	Institution	Verantwortlichkeit/ Rolle
PD Dr. med. Ricardo Niklas Werner	Division of Evidence-based Medicine (dEBM); Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Charité – Universitätsmedizin Berlin	Projektleitung/ Konsortialführung, LL- Sekretariat (dEBM), Steuergruppe, Methodengruppe
Dr. phil. Klaus Jansen	Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen; Robert Koch-Institut	Konsortialpartner: Steuergruppe, Methodengruppe
Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer	Deutsche STI-Gesellschaft; WIR „Walk In Ruhr“, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Ruhr-Universität Bochum	Konsortialpartner: Steuergruppe, Leitliniensekretariat (DSTIG)
PD Dr. med. Viviane Bremer	Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen; Robert Koch-Institut	Kooperationspartner: Steuergruppe
Dr. med. Heinrich Rasokat	Deutsche STI-Gesellschaft, Klinik für Dermatologie und Venerologie; Universität Köln	Kooperationspartner: Steuergruppe
Dr. med. Laila Schneidewind	Deutsche Ges. f. Urologie, Urologische Klinik und Poliklinik Rostock	Kooperationspartner: Steuergruppe

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatstragende

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger* i n	Fachrichtung	Institution
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (federführend)	PD Dr. med. Ricardo N. Werner	Haut- und Geschlechtskrankheiten , Proktologie	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
	Dr. med. Susanne Buder	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Deutsche STI-Gesellschaft (federführend)	Dr. med. Heinrich Rasokat	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln
	Dr. med. Sven Schellberg	Allgemeinmedizin, Sexualmedizin	NOVO Praxis Berlin
Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung	Anika Biel	Urologie	ÄGGF e.V. Hamburg
	Andrea Mais (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Ärztin, Sexualpädagogik	ÄGGF e.V. Hamburg
Berufsverband der deutschen Dermatologen	PD Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
Berufsverband des öffentlichen Gesundheitsdienstes	Dr. med. Caroline Schulte	Urologie	Gesundheitsamt, Fachdienst STI und sexuelle Gesundheit, Köln
	Dr. med. Katrin Baumhauer (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Gynäkologie	Gesundheitsamt, Fachdienst STI und sexuelle Gesundheit, Köln
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin	Dr. med. Michael Sabranski	Innere Medizin, Infektiologie	ICH MVZ Stadtmitte Hamburg
	Prof. Dr. med. Stefan Esser (Stellvertr. Mandatsträger)	Haut- und Geschlechtskrankheiten, Proktologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen
Deutsche Aidshilfe	Dr. med. Axel J. Schmidt MPH	Arzt, Epidemiologie	Deutsche Aidshilfe, Berlin
	Carlo Kantwerk (Stellvertr. Mandatsträger)	Projektkoordinator Checkpoints	Deutsche Aidshilfe, Berlin

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Deutsche AIDS Gesellschaft	Prof. Dr. med. Stefan Esser	Haut- und Geschlechtskrankheiten , Proktologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen
	PD Dr. med. Christoph Boesecke (Stellvertr. Mandatsträger)	Innere Medizin, Infektiologie	Med. Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn
Deutsche Gesellschaft für Andrologie	Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn	Haut- und Geschlechtskrankheiten , SP Andrologie und Allergologie	Andrologicum München
	Dr. med. Ivan Hoffmann (Stellvertr. Mandatsträger)	Urologie, SP Andrologie	Kinderwunschzentrum Dr. Hoffmann
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	Prof. Dr. med. Sören Schubert	Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	Max von Pettenkofer-Institut, LMU München
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	Prof. Dr. med. Christoph Spinner	Innere Medizin, Infektiologie	Klinikum der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
	PD Dr. med. Markus Bickel (Stellvertr. Mandatsträger)	Innere Medizin, Infektiologie, HIV-Schwerpunkt	Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Prof. Dr. med. Gerhard Anton Müller	Innere Medizin	Praxis im MEC Göttingen, zuvor: Georg-August-Universität Göttingen
Deutsche Gesellschaft für	PD Dr. med. Udo Vester	Kinder- und Jugendmedizin, SP	Kindernephrologie, Helios Klinikum Duisburg

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Kinder- und Jugendmedizin		Nephrologie und Urologie	
	Dr. med. Friederike Weigel (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Kinder- und Jugendmedizin	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	PD Dr. med. Sebastian Schmidt	Kinder- und Jugendmedizin, Infektiologie	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Greifswald
Deutsche Gesellschaft für Urologie	PD Dr. med. Laila Schneidewind	Urologie	Universitätsklinik für Urologie Inselspital Bern, Schweiz
Kompetenznetz HIV/AIDS	Dr. med. Anja Potthoff	Haut- und Geschlechtskrankheiten	WIR -Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie	Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
PrEP.jetzt	Michael Burat	Patientenvertreter	PrEP Jetzt, Bückeberg
	Sven Lüke (Stellvertr. Mandatsträger)	Patientenvertreter	PrEP Jetzt, Lotte-Verse
Robert Koch-Institut	Dr. Klaus Jansen	Epidemiologie	RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie , FG34 HIV/AIDS und andere sexuell oder

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
			durch Blut übertragbare Infektionen
	Dr. Dagmar Heuer (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Infektionsbiologie	RKI, FG 19: Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Die S3-Leitlinie „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ zielt darauf ab, die Versorgung von männlichen Personen mit Symptomen oder Anzeichen einer Harnröhrentzündung zu verbessern.

Die Patientenzielgruppe sind Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität. Dies umfasst in der Mehrheit cis Männer, schließt jedoch auch trans Frauen und trans Männer mit genital männlichem Phänotyp ein. Daher werden die Begriffe „männliche* Jugendliche und Erwachsene“ und „Männer*“ unter Verwendung des Gendersternchens gebraucht.

Die Leitlinienempfehlungen richten sich an ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen, die in die medizinische Versorgung von männlichen* Personen mit Symptomen einer Urethritis involviert sind. Dies umfasst die Fachbereiche Haut- und Geschlechtskrankheiten, Urologie, Innere Medizin, Infektiologie, HIV-Schwerpunkt, Pädiatrie, Labormedizin, sowie die Versorgungsstrukturen des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) und der STI- und HIV-Beratungsstellen in freier Trägerschaft. Die Leitlinie dient zudem zur Information für die Fachbereiche Allgemeinmedizin sowie Gynäkologie (für die Partner*innentherapie).

Die Urethritis ist eine häufige Erkrankung, die in erster Linie durch sexuell übertragene bakterielle Pathogene verursacht wird, darunter Chlamydia (C.) trachomatis, Neisseria (N.) gonorrhoeae und Mycoplasma (M.) genitalium. Bisher verfügbare Leitlinien sind auf spezifische Erreger ausgerichtet und enthalten Informationen über eine empfohlene Vorgehensweise, wenn ein spezifischer Erreger bereits nachgewiesen wurde. Allerdings wird häufig eine antibiotische Therapie eingeleitet, noch bevor Laborergebnisse vorliegen. In diesem Fall ist ein syndrom-orientiertes Vorgehen erforderlich, bei dem die Erregerepidemiologie, mögliche Koinfektionen und die antimikrobielle Suszeptibilität der möglichen und wahrscheinlichen Erreger berücksichtigt.

Nach der Festlegung der Leitlinienfragen im Rahmen einer Auftaktsitzung der Leitlinienkommission wurden systematische Literaturrecherchen und Metaanalysen durchgeführt, um die evidenzbasierten Leitlinienfragen zu beantworten. Das vorliegende

Leitlinienprojekt enthält Empfehlungen, die von einer repräsentativen Leitlinienkommission konsentiert wurden.

Neben Empfehlungen für Diagnostik, Klassifikation und Therapie beinhaltet die Leitlinie Empfehlungen zur Indikationsstellung für die empirische antibiotische Behandlung. Zur Erregerdiagnostik soll ein Abstrich zur mikrobiologischen Resistenzbestimmung, sowie eine PCR (Erststrahlurin oder meataler/urethraler Abstrich) auf *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*, ggf. auch auf *Mycoplasma genitalium*, erfolgen. Die Indikation zur empirischen Behandlung soll anhand verschiedener Kriterien individuell geprüft werden (siehe Leitlinie). Wenn eine empirische Behandlung geplant ist, dient die Klassifikation als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU) dazu, eine sachgerechte antibiotische Therapie auszuwählen. Hierfür soll, wenn vorhanden, die Qualität des urethralen Ausflusses geprüft werden und es kann die Mikroskopie eines urethralen Ausstrichs erfolgen. Bei Indikation zur empirischen Behandlung und Verdacht auf GU soll Ceftriaxon angewandt werden. Zusätzlich sollte Doxycyclin verordnet werden, es sei denn, eine Wiedervorstellung des Patienten zur Behandlung möglicher Koinfektionen ist gesichert. Bei Verdacht auf NGU soll die empirische Therapie mit Doxycyclin erfolgen. Detaillierte Empfehlungen zur Differenzialdiagnostik, erregerspezifischen Behandlungen, spezifischen Situationen und zur Beratung und Nachsorge finden sich in der Leitlinie.

Durch die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen ergeben sich wesentliche Neuerungen für die Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf penile Urethritis. Insbesondere der weitmögliche Verzicht auf Azithromycin in der empirischen Behandlung dieses häufigen Krankheitsbilds soll helfen, die Resistenzentwicklung relevanter Erreger nicht weiter zu befördern.

Es wurde ein Flowchart erstellt, das die wichtigsten Leitlinienempfehlungen für die Praxis übersichtlich darstellt.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Tabelle 3: Projektablauf und Meilensteine

0	Vorbereitungen zur Projektdurchführung
	a Abschluss von Weiterleitungsverträgen mit den Konsortialpartner*innen
	b Abschluss von Kooperationsvereinbarungen mit den Kooperationspartner*innen
1	Beteiligte und Inhalte der Leitlinie, Management Interessenkonflikte
	a Etablierung der Steuerungsgruppe
	b Nominierung der Mandatsträger*innen durch die Fachgesellschaften
	c Erhebung und Bewertung der Interessenkonflikte Planung der Leitlinieninhalte in Kooperation mit der Steuerungsgruppe
	d Planung und Durchführung der Auftaktkonferenz mit allen Beteiligten
2	Systematische Evidenz-Aufarbeitung + Entwürfe für Empfehlungen
	a Vorrecherchen: aggregierte Evidenz (Suche, Auswahl, Bewertung)
	b De novo- bzw. Update-Recherchen (Planung und Durchführung)
	c Studienelektion, Bewertung (Risk of Bias), Datenextraktion

	d	Metaanalysen, GRADE, SoF-Tabellen, EtD-Frameworks
	e	Entwürfe HG-Texte + Empfehlungen
3		Konsentierung von Empfehlungen, Zusammenstellung der LL-Dokumente
	a	Planung und Durchführung: Vorabstimmungen (Online)
	b	Planung und Durchführung: Konsensuskonferenz
	c	Zusammenstellung der vorläufigen LL-Dokumente
4		Externe Begutachtung und Finalisierung der Inhalte
	a	Einladung der Fachgesellschaften etc. zur Teilnahme
	b	Sammlung und Auswertung von Kommentaren
	c	Diskussion, ggf. Nachkonsentierung (Online)
5		Publikation der Leitliniendokumente
	a	Finalisierung der Leitliniendokumente
	b	Publikationen: Langfassung, Report, Publikation, etc.
6		Erste strukturierte Prüfung der Aktualität
	a	Sammlung von externen Kommentaren
	b	Befragung LL-Kommission, Berichte Konsiliarlabore / RKI
	c	Sitzung der Steuergruppe und Mitglieder der LL-Kommission

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurden Barrieren zur Implementierung der Leitlinienempfehlungen strukturiert diskutiert. Auf dieser Grundlage wurden im Nachgang der Konsensuskonferenz Hintergrundtexte zu den Empfehlungen der Leitlinie überarbeitet, so dass Hinweise, die zu einer verbesserten Implementierbarkeit führen könnten, eingearbeitet wurden (siehe Leitlinienreport).

Im Rahmen der internen und externen Begutachtung wurden die Mitglieder der Leitliniengruppe gebeten, die Leitlinieninhalte und -empfehlungen im Rahmen ihrer eigenen praktischen Tätigkeit zu pilotieren. Hieraus ergaben sich keine Probleme bei der Implementierung.

Die breite Implementierung der Leitlinienempfehlungen wird erst mit der Veröffentlichung der Leitlinie auf den Seiten der AWMF umsetzbar sein. Daher konnten noch keine Erfahrungen außerhalb der Leitliniengruppe gesammelt und ausgewertet werden.

Es wurde eine Reihe von Maßnahmen zur Erleichterung einer breiten Implementierung ergriffen:

- Publikation verschiedener kostenfrei verfügbarer Formate auf den Seiten der AWMF, einschließlich einer Kurzfassung und eines Flowcharts
- Erstellung von Leitlinienslides, die über den Verteiler der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) versendet werden, sobald die Leitliniendokumente bei der AWMF publiziert sind. Dies erreicht die Leitlinienbeauftragten und Klinikmitarbeitenden und versorgt diese mit niedrigschwellig verfügbaren Fortbildungsmaterialien.

- Pressemitteilung der DDG (wird lanciert, sobald die Leitliniendokumente publiziert sind)
- Zusammenfassung der Leitlinieninhalte auf „JuDerm“, der Plattform der DDG für Ärzt*innen in Weiterbildung (sobald Leitliniendokumente publiziert)
- Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG), bereits zur Publikation angenommen
- Publikation im Journal „Infection and more“ (breite Leser*innenschaft unter niedergelassenen Ärzt*innen mit infektiologischer Tätigkeit) zusammen mit entsprechenden CME-Fragen, bereits zur Publikation angenommen.
- Vorstellung auf diversen Fachkongressen:
 - European Dermatoepidemiological Network (EDEN) and Cochrane Skin Meeting, 22.-23. April 2024, Paris: „The complexity of developing guideline recommendations for the antimicrobial treatment of gonococcal urethritis – methodological approaches and epidemiological considerations“, Referent: Ricardo N. Werner
 - 29. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, 08.-12. Juli 2024, München: „S3-Leitlinie Management der Urethritis bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen“, 12.07.2024, Referent: Ricardo N. Werner
 - 67. Deutscher STI-Kongress, 29.-31.- August 2024, Bielefeld: „Erregerepidemiologie bei Urethritis: Methodische Herausforderungen der S3-Leitlinie“, Referent: Ricardo N. Werner
 - 67. Deutscher STI-Kongress, 29.-31.- August 2024, Bielefeld: „STI für Anfänger*innen: Was mache ich bei Urethritis?“, Referent: Christoph Zeyen
 - 24. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie, 20.-22.09.2024, Köln: „Was mache ich bei... Urethritis bei Personen mit männlichem Genital?“, 21.09.2024, Referent: Ricardo N. Werner
 - eingereicht für: Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2025, Berlin.

Es wurden Lernziele für den Nationalen Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0 erarbeitet und entsprechend weitergeleitet. Diese werden bei der kommenden Welle der Überarbeitung (NKLM 3.0) berücksichtigt werden. So finden die Leitlinieninhalte Eingang bereits in der Ausbildung künftiger Ärzt*innen.

3 Methodik

Es erfolgte die Erstellung einer evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie mit systematischer Aufarbeitung der vorliegenden Evidenz, repräsentativer Leitlinienkommission und strukturierter Konsensfindung nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks. (32) Für den Evidenzbericht wurden die Vorgaben nach Cochrane (33) und GRADE (34, 35) berücksichtigt. Empfehlungen zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen wurden evidenzbasiert erarbeitet. Empfehlungen zur Beratung, Prävention und Nachsorge wurden teils evidenzbasiert (z.B. Ausschluss weiterer STIs) und teils konsensbasiert und unter Verweis auf bestehende Leitlinien (z.B. PrEP, HPV-Impfung) erstellt. Eine detaillierte Darstellung der

Methodik der Leitlinienentwicklung sowie der Methodik und Ergebnisse der systematischen Reviews und Metaanalysen findet sich im Leitlinienreport und im Evidenzbericht der Leitlinie.

Die Leitlinieninhalte und Evidenzaufarbeitung wurde von der Steuerungsgruppe vorbereitet. Projektkoordination und Leitliniensekretariat waren an der dEBM und DSTIG angesiedelt und umfassten u.a. die Kommunikation mit Beteiligten, Einhaltung des Zeitplans, Organisation der Konferenzen, Steuerung und Koordination der Arbeitsgruppen, Unterstützung bei der Erstellung von Entwürfen, redaktionelle Bearbeitung und Formatierung von Leitliniendokumenten, Organisation der externen Begutachtung, Publikation und Disseminierung der Leitlinie.

Die Methodengruppe setzte sich aus Personen mit Erfahrung in der Durchführung systematischer Reviews, Metaanalysen und epidemiologischer Studien zusammen. Sie war für die Planung und Durchführung methodischer Schritte der Leitlinienentwicklung sowie für die Erstellung des Evidenzberichts (u.a. Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, Zusammenfassungen, Publikationen) und Leitlinienreports zuständig. Die Mitglieder der Leitlinienkommission wurden unter repräsentativer Beteiligung der Interessengruppen von den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen nominiert. Diese umfassten federführend die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) sowie als beteiligte Fachgesellschaften die Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA), die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), die Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), und die folgenden Organisationen / Institutionen: das Robert Koch-Institut (RKI), die Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung (ÄGGF), den Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD), den Berufsverband des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD), die Deutsche AG niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), das Kompetenznetz HIV/AIDS (KompNet). Da auch Empfehlungen zur Partner*innen-Therapie erstellt werden sollen, wurde auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) um Beteiligung gebeten. Es besteht keine Patientenorganisation als spezifische Interessenvertretung für Patienten mit Urethritis, daher wurden die Deutsche Aidshilfe (DAH) und die Aktivistengruppe „PrEP-jetzt“ angefragt, Mandatsträger*innen zu benennen. Die Benennung der Mitglieder der Leitlinienkommission erfolgt im ersten Schritt der Leitlinienerstellung durch die beteiligten Fachgesellschaften.

Eine Erklärung der materiellen und immateriellen Interessen war für alle Beteiligten zwingend erforderlich und wurde mittels des von der AWMF zur Verfügung gestellten Formulars (V.2.5) (36) erhoben. Der Umgang mit Interessenkonflikten erfolgte nach den Vorgaben der AWMF. (32) Die Erhebung der Interessenkonflikte erfolgte nach Benennung aller Mitglieder der Leitlinienkommission (Meilenstein 1).

Zur Festlegung der zu beantwortenden Leitlinienfragen wurde eine Auftaktkonferenz unter neutraler Moderation durchgeführt. Diese diente u.a. dazu, die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche und –auswertung in der Leitlinienkommission zu

diskutieren und konsensuell festzulegen. Bei der Festlegung einzuschließender klinisch relevanter Endpunkte wurde besonderes Augenmerk auf Patienten-relevante Endpunkte (z.B. Sistieren von Symptomen, unerwünschte Ereignisse) gelegt. Neben den evidenzbasiert zu beantwortenden Fragen wurden auch konsensbasierte Fragen festgelegt.

Alle im Folgenden dargestellten Schritte der systematischen Recherche, Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur sowie die Datenextraktion aus eingeschlossenen Studien erfolgten durch zwei erfahrene und unabhängig voneinander arbeitende Wissenschaftler*innen (dEBM und RKI). Im Falle von Diskrepanzen erfolgte eine Diskussion und konsensuelle Entscheidungsfindung oder Involvierung einer weiteren Person.

Nach Festlegung der evidenzbasiert zu beantwortenden Leitlinienfragen erfolgten systematische Recherchen zunächst nach dem Vorliegen aggregierter Evidenz (evidenzbasierte Leitlinien, systematische Reviews). Identifizierte Leitlinien/systematische Reviews wurden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung bewertet (Leitlinien: Leitlinienbewertungsinstrument AGREE-II (37), Domäne 3; systematische Reviews: AMSTAR 2 tool (38)). Je nach Vorliegen und Eignung aggregierter Evidenz erfolgten systematische Update- oder de novo-Recherchen nach Primärstudien (Pubmed, Embase und Cochrane CENTRAL sowie für therapeutische Fragestellungen in Registern klinischer Studien: clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform). Die Auswahl geeigneter Studien erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextbewertung), die Datenextraktion anhand standardisierter Tabellen. Eine Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt mit Hilfe des Risk of Bias-II tools von Cochrane (39) für RCTs bzw. ROBINS-I von Cochrane (40) für nicht-randomisierte Studien. Diagnostic accuracy-Studien werden mit der Checkliste QUADAS-2 (41) und Studien zur Schätzung der Prävalenz mit der Checkliste von Hoy et al. (42) bewertet.

Zur systematischen Bewertung, Analyse und Darstellung eingeschlossener Studien und ihrer Ergebnisse wurde das GRADE System (34) verwendet. Soweit möglich und klinisch wie statistisch sinnvoll, erfolgte die Berechnung (gepoolter) Effektschätzer (Software: Review Manager, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014; und R (R Core Team (2024). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>, Version 4.3.2) unter Verwendung der Softwarepakete meta (Schwarzer, 2024, Version 7.0-0) und metafor (Viechtbauer, 2023, Version 4.4-0)). Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (43) erfolgte wie in der GRADE-Methodik vorgegeben Outcome-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias, (44) Präzision, (45) Konsistenz, (46) Direktheit, (47) Publikationsbias (48)).

Um eine aktuelle und lokal relevante Einschätzung der Resistenzlage zu gewährleisten, wurden Berichte des Konsiliarlabors für Gonokokken eingeholt.

Um eine systematische und strukturierte Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen zu gewährleisten, wurden für die Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sowie der Berichte der Konsiliarlabore GRADE Summary-of-Findings (SoF) Tabellen (34) verwendet. (49, 50)

Die Konsentierung von Empfehlungen erfolgt im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation durch einen AWMF-Leitlinienberater. Stimmberechtigt waren die Mitglieder der repräsentativen Leitlinienkommission gemäß des Managements von Interessenkonflikten. Im Rahmen der strukturierten Konsensfindung erfolgte zunächst eine Darlegung der Evidenzlage und der in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen mit anschließender Diskussion. Empfehlungsentwürfe wurden von jedem Mitglied der Leitlinienkommission kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Nach Reihendiskussion, Vorabstimmung und Diskussion erfolgte die endgültige Abstimmung. Für alle zu konsentierenden Empfehlungen wurde ein starker Konsens (>95%) angestrebt; bei fehlendem Konsens erfolgt eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation. Die Graduierung der Empfehlungsstärke orientierte sich an den Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe. (51) Es wurde eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsstärken verwendet.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurden Diskussionen, die sich aus einer unzureichenden Datengrundlage ergaben, strukturiert aufgegriffen, um klinisch relevante Forschungsfragen zu identifizieren und Vorschläge für entsprechende Forschungsdesigns zu entwickeln.

Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie. Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Interessengruppen zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers). Hierbei wurde die Konsultationsfassung auch öffentlich zugänglich gemacht und war durch alle Interessierten kommentierbar (öffentliche Konsultationsphase). Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Leitlinienkoordination und Steuergruppe gesichtet und anschließend je nach Relevanz in der gesamten Leitlinienkommission diskutiert.

Die auf den Seiten der AWMF zu publizierenden Leitliniendokumente umfassen u.a. (a) eine Langfassung mit umfassenden erklärenden Hintergrundtexten, (b) eine übersichtliche Kurzfassung, die ausschließlich die wichtigsten praxisrelevanten Empfehlungen enthält und (c) einen entlang der Empfehlungen entwickelten, konsentierten diagnostischen und therapeutischen Flowchart, der das Management von Patienten mit Urethritis übersichtlich darstellt. Die Aktualität der Leitlinienempfehlungen und Bedarf für eine Anpassung aufgrund der dynamischen Resistenzlage wurde kurz vor Projektabschluss geprüft. Hierzu wurde eine Sitzung der Steuerungsgruppe sowie der Leitung des Konsiliarlabors für Gonokokken durchgeführt, im Rahmen derer die Leitlinienempfehlungen strukturiert diskutiert wurden.

4 Projektergebnisse

Die Leitlinie wurde innerhalb der Projektlaufzeit fertiggestellt und durch die Präsidien aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Es erfolgte zusätzlich eine vorläufige Begutachtung durch die AWMF. Kommentare aus dieser Begutachtung wurden in die vorliegende Version der Leitlinie bereits inkorporiert.

Von den am Leitlinienprojekt beteiligten Personen wurden Interessenerklärungen erhoben und bewertet. Hierzu wurden zunächst die in den Erklärungen genannten Unternehmen und Organisationen in Hinblick auf relevante Produkte geprüft (Themenbezug), Regeln zur Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten aufgestellt (Relevanz) und Konsequenzen aus

der Bewertung abgeleitet. Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über das Management der Interessenkonflikte.

Tabelle 4: Bewertung der Interessenerklärungen der Beteiligten

Themengebiet	Keine COI	Geringe COI	Moderate COI	Hohe COI
Diagnostik	Baumhauer, Biel, Bickel, Boesecke, Bremer, Brockmeyer, Buder, Esser, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Potthoff, Sabranski, Schellberg, Schmidt A, Schmidt S, Schneidewind, Schubert, Schulte, Spornraft-Ragaller, Sunderkötter, Vester, Weigel, Werner	Rasokat, Spinner	-	-
Therapie	Baumhauer, Biel, Bickel, Boesecke, Bremer, Brockmeyer, Buder, Esser, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Potthoff, Rasokat, Sabranski, Schmidt A, Schneidewind, Schubert, Schulte, Vester, Weigel, Werner	Schellberg, Schmidt S, Sunderkötter, Spinner, Spornraft-Ragaller	-	-
Beratung und Nachsorge	Baumhauer, Biel, Bremer, Brockmeyer, Buder, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Rasokat, Schmidt A, Schmidt S, Schubert, Schulte, Spornraft-Ragaller, Sunderkötter, Vester, Weigel, Werner	Bickel	Boesecke, Esser, Potthoff, Sabranski, Schellberg, Schneidewind, Spinner	

Bei der Auftaktsitzung wurden die folgenden Fragestellungen erarbeitet und konsentiert:

1. Wie hoch ist die Prävalenz und Ko-Prävalenz verschiedener sexuell übertragener Erreger von Urethritiden¹ in den folgenden anamnestisch, klinisch und/oder labordiagnostisch definierten männlichen* Personenkollektiven? (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)

a) Personen mit Symptomen einer Urethritis (Dysurie, Pruritus, Ausfluss)

b) Personen mit klinischem Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis (purulenter Ausfluss und/oder intraleukozytäre Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung)

c) Personen mit klinischem Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis (nicht-eitriger Ausfluss und/oder keine intraleukozytären Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung)

¹ Unter den möglichen und hier berücksichtigten Erregern der sexuell übertragenen Urethritis werden hier gefasst: *C. trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und sonstige Mykoplasmen / Ureaplasmen, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, Klebsiellen, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

2. Wie sind die Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität) der folgenden klinisch-diagnostischen Instrumente zur initialen Diagnostik und für den Nachweis von Urethritis-Erregern? (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)

- a) Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses (purulent vs. nicht-purulent) zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis
- b) Mikroskopische Beurteilung des urethralen Ausflusses in der Methylenblaufärbung bzw. im Gram-Präparat (Vorhandensein intraleukozytärer Diplokokken) zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis
- c) Verwendung von Erststrahlurin (anstatt eines urethralen Abstrichs) für den molekularbiologischen Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium*
- d) Verwendung von Antigen-basierten Point of Care (PoC)-Tests für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*
- e) Mikrobiologisch-kulturelle Erregeranzucht für den Nachweis und die Resistenzbestimmung von *N. gonorrhoeae*
- f) Molekularbiologische Bestimmung von antimikrobiellen Resistenzen (*N. gonorrhoeae*: Ciprofloxacin; *M. genitalium*: Makrolide, Fluorchinolone)

3. Ist die Durchführung einer kalkulierten antibiotischen Therapie noch vor Erhalt der molekularbiologischen oder mikrobiologischen Befunde der durchgeführten Diagnostik indiziert? (Konsensbasierte Leitlinienfrage)

4. Wenn bereits bei Diagnosestellung einer Urethritis indiziert, welche kalkulierte antibiotische Therapie soll in den folgenden Situationen jeweils durchgeführt werden? (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)

- a) Klinischer und/oder mikroskopischer Verdacht auf eine gonorrhöische Urethritis
- b) Klinischer und/oder mikroskopischer Verdacht auf eine nicht-gonorrhöische Urethritis

5. Welche Antibiotika eignen sich zur Behandlung der bakteriell bedingten Urethritis, wenn ein spezifischer mikrobiologischer, molekularbiologischer oder antigen-basierter Erregernachweis, ggf. einschließlich eines Antibiogramms, für eines der folgenden Pathogene vorliegt? (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)

- a) *N. gonorrhoeae*
- b) *C. trachomatis*, Serovare D-K
- c) *C. trachomatis*, Serovare L1-L3
- d) *M. genitalium*
- e) *M. hominis*

- f) *U. urealyticum*
 g) *U. parvum*
 h) *T. vaginalis*

6. Welche Beratung und Nachsorge soll in Hinblick auf die im Folgenden genannten Aspekte bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen erfolgen, die sich mit Symptomen einer akuten Urethritis vorstellen? (Konsensbasierte Leitlinienfrage)

- a) Ausschluss weiterer sexuell übertragbarer Infektionen (STIs)
 b) Partner*innen-Information, -Diagnostik und -Therapie
 c) Dauer der sexuellen Karenz
 d) Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen (z.B. Kondome, PrEP, Impfungen)
 e) Terminierung etwaiger Kontrolluntersuchung

Die systematischen Literaturrecherchen erfolgten zwischen September 2022 und März 2023. Insgesamt wurden 12.027 Studien identifiziert (dublettenbereinigt), von denen 1.045 im Volltext gesichtet wurden. Letztlich wurden 163 relevante Publikationen identifiziert, darunter 88 für epidemiologische Fragestellungen, 34 für diagnostische und 41 für therapeutische Fragestellungen.

Abbildung 1 zeigt den Prozess der Studienselektion für die drei übergeordneten Bereiche der Literaturrecherche (Epidemiologie, Diagnostik, Therapie).

	Epidemiologie	Diagnostik	Therapie	Gesamt
Suchdatum	14.09.2022	16.03.2023	09.11.2022	
Anzahl Treffer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medline: 2.256 ▪ Embase: 3.064 ▪ Gesamt: 5.320 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medline: 3.332 ▪ Embase: 3.873 ▪ Gesamt: 7205 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medline: 2.000 ▪ Embase: 3.180 ▪ CENTRAL: 257 ▪ Gesamt: 5437 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medline: 7.588 ▪ Embase: 10.117 ▪ CENTRAL: 257 ▪ Gesamt: 17.962
Dubletten-bereinigt	3.915	4.341	3.771	12.027
Ausschluss im Titel- und Abstractscreening	3.337	4.054	3.591	10.982
Einschluss im Titel- und Abstract-Screening	578	287	180	1.045
Ausschluss in der Volltextbewertung	492	255	141	888
Einschluss aus der Handsuche	2	2	2	6
Einschluss in der Volltextbewertung	88 Publikationen / 89 Studien	34 Publikationen / 34 Studien	41 Publikationen / 39 Studien + 1 SR	163 Publikationen / 162 Studien + 1 SR

Abbildung 1: Studienselektion

Es erfolgte die Berechnung von standardisierten Effektschätzern und wo möglich die Durchführung von Metaanalysen. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer erfolgte

wie in der GRADE-Methodik vorgegeben outcomebezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren. Die Ergebnisse dieses Prozesses wurden in Form narrativer Darstellung und zusätzlich als Summary of Findings-Tabellen dargestellt (Beispiel, siehe Abbildung 2).

Tabelle 1 Summary of Findings: Azithromycin vs. Doxycyclin bei *C. trachomatis*

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Risk with azithromycin 1 g				
Clinical cure	874 per 1.000	892 per 1.000 (839 to 953)	RR 1.02 (0.96 to 1.09)	614 (4 RCTs) ¹⁻⁴	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Random effects model
Microbiological cure	976 per 1.000	966 per 1.000 (927 to 996)	RR 0.95 (0.95 to 1.02)	361 (4 RCTs) ²⁻⁵	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	Random effects model
Number of patients who reported AE	202 per 1.000	179 per 1.000 (149 to 218)	RR 0.89 (0.74 to 1.08)	1697 (7 RCTs) ²⁻⁸	⊕○○○ Very low ^{a,c,d,e}	Random effects model
Number of patients who reported serious adverse events	3 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 39)	RR 0.93 (0.06 to 14.75)	767 (2 RCTs) ^{2,6}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	Fixed effects model Nilsen et al. not included in analysis as all AE rated as mild to moderate, but classification of severity of AE was not specified
Dropouts due to adverse events	6 per 1.000	3 per 1.000 (0 to 28)	RR 0.49 (0.05 to 4.51)	1731 (6 RCTs) ^{2-4,6-8}	⊕○○○ Very low ^{a,d,f}	Random effects model

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: ≥ one study with high risk of bias

b. relevant differences in the follow-up periods

c. mixed gender population

d. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

e. treatment related AE combined with AE without specification

f. mixed gender population, < 50 % males

Abbildung 2: Beispiel einer Summary of Findings-Tabelle

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Literaturlaufarbeitung findet sich im Evidenzbericht.

Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Evidenzlaufarbeitung wurden Entwürfe für die Empfehlungen der Leitlinie entwickelt und zusammengestellt. Die Entwürfe für die Empfehlungen wurden im Rahmen einer Online-Abfrage hinsichtlich ihrer Konsensfähigkeit geprüft. Alle Mitglieder der Leitlinienkommission und der Steuerungsgruppe wurden eingeladen, an der Vorabstimmung teilzunehmen. Es wurde eine Einladung per Email am 21.12.2023 und Erinnerungen am 02.01. und 05.01.2024 versendet, die Frist für die Teilnahme war der 07.01.2024.

Im Rahmen der Vorabstimmungen wurde um Zustimmung bzw. Ablehnung der Empfehlungsentwürfe gebeten, im Falle einer Ablehnung zusätzlich um die Formulierung von Alternativvorschlägen. Diese wurden gesammelt und zur Vorbereitung für die Konsensuskonferenz am 18. und 19.01.2024 verwendet. Zwölf von 68 Empfehlungsentwürfen

(17.6%) erhielten bereits im Rahmen der Vorabstimmung eine 100 prozentige Zustimmung. Für die anderen Empfehlungsentwürfe wurden Alternativvorschläge gesammelt und im Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert.

Während der Konsensuskonferenz am 18. und 19.01.2024 wurden insgesamt 50 Empfehlungen (30 evidenzbasiert, 20 konsensbasiert) und 8 Statements konsentiert. Diese wurden in ein Flowchart eingearbeitet, das ebenfalls von der Leitlinienkommission abgestimmt wurde. Die Empfehlungen der Leitlinie betreffen u. a. die Klassifikation, Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Indikationsstellung für die empirische Therapie, die erregerspezifische Behandlung, spezifische Situationen und Fragen der Beratung und Nachsorge.

Im Rahmen der Leitlinienentwicklung wurden zudem offene Forschungsfragen erarbeitet und mit der Leitlinienkommission abgestimmt. Eine ausführliche Darstellung der Forschungsfragen findet sich im Leitlinienreport. Darüber hinaus wurden Lernziele für den Nationalen Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0 erarbeitet und an die zuständige Person weitergeleitet (Frau Dr. Jennebach, Medizinischer Fakultätentag, 23.09.2024). Die ausführliche Darstellung der Lernziele findet sich ebenfalls im Leitlinienreport.

Die finalisierte Leitlinie wurde einer ausführlichen externen Begutachtung und Konsultation unterzogen. Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, Organisationen und Interessengruppen für einen Zeitraum von einem Monat (01.08.2024 – 01.09.2024) zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers). Die Konsultationsfassung der Leitliniendokumente war vom 01.08.2024 bis zum 01.09.2024 über die Website der dEBM auch öffentlich zugänglich und durch alle Interessierten kommentierbar (öffentliche Konsultationsphase). Die federführenden Fachgesellschaften luden alle Mitglieder zur Teilnahme an der Konsultation und Kommentierung der Leitlinie ein (Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Post im Mitgliederbereich der DDG-Website; Deutsche STI-Gesellschaft: Versendung der Einladung über den Mitgliederverteiler). Darüber hinaus wurde die Konsultationsfassung vom 07.08.2024 bis 01.09.2024 zur Kommentierung auf den Seiten der AWMF zur Verfügung gestellt und die Konsultation im Newsfeed der AWMF (Leitlinien-News) öffentlich zugänglich beworben.

Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Leitlinienkoordination und Steuerungsgruppe gesichtet und anschließend je nach Relevanz in der gesamten Leitlinienkommission diskutiert. Der Umgang mit Kommentaren ist im Anhang des Leitlinienreports transparent dargestellt.

Die Leitlinie wurde in ihrer finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Kurz vor Ablauf des Projektzeitraums (September 2024) erfolgte eine strukturierte Überprüfung der Aktualität der Leitlinienempfehlungen durch die Steuerungsgruppe sowie durch die Leitung des Konsiliarlabors für Gonokokken. Hierzu erfolgte eine Abfrage und Diskussion im Rahmen einer Online-Sitzung (16.09.2024). Für keine der Leitlinienempfehlungen wurde ein zum jetzigen Zeitpunkt bestehender Änderungsbedarf gesehen. Keine der Leitlinienempfehlungen wurde als problematisch und daher kritisch zu monitorieren gesehen.

In der folgenden Tabelle 5 werden die unter „1 Projektziele“ genannten Projektziele den während des Projekts erarbeiteten Ergebnissen zugeordnet.

Tabelle 5: Projektziele und Zuordnung zu den erzielten Projektergebnissen

Projektziel	Ergebnisse
1) Förderung eines evidenzbasierten, syndromorientierten, integrativen Ansatzes zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der sexuell übertragenen Urethritiden	Erarbeitung eines syndromorientierten Flowcharts, das die auf Basis der identifizierten Evidenz erarbeiteten einzelnen Empfehlungen der Leitlinie in ein übersichtliches, standardisiertes Vorgehen bei männlichen Personen mit Symptomen einer Urethritis integriert.
2) Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bakterieller Erreger von Urethritiden durch sachgerechte und evidenzbasierte Antibiotikaverordnungen (Antibiotic Stewardship)	Es wurden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie ausgesprochen, die sinnvolle diagnostische und therapeutische Maßnahmen unter Berücksichtigung der Evidenz zur Frequenz verschiedener Erreger, Koinfektionen verschiedener anatomischer Lokalisationen und antimikrobieller Suszeptibilitäten abwägen. So konnte etwa das in verschiedener Hinsicht als problematisch geltende Antibiotikum Azithromycin weitgehend aus der empirischen Erstlinienversorgung genommen werden.
3) Harmonisierung der heterogenen Versorgungslage in Deutschland, insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Therapie	Das unter Punkt 1 genannte syndromorientierte Flowchart beinhaltet Informationen zur: <p style="margin-left: 40px;">Durchzuführenden Diagnostik Indikationsstellung zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie ohne Vorliegen eines mikrobiologischen bzw. laborchemischen Erregernachweises Art der kalkulierten antibiotischen Therapie in Abhängigkeit von Anamnese, Klinik und Ergebnissen der initialen Diagnostik (z.B. Inspektion, Methylenblaufärbung)</p> Das Flowchart soll als übersichtliches und einfach zu implementierendes Tool zur Harmonisierung der heterogenen Versorgungslage in Deutschland beitragen.
4) Reduktion der Transmission und der Inzidenz weiterer STIs: Sensibilisierung für relevante Aspekte in der ärztlichen Aufklärung und Prävention	Es wurden Empfehlungen erarbeitet und im Flowchart integriert, die die folgenden Ergebnisse erzielen sollen: <p style="margin-left: 40px;">Reduktion der weiteren Transmission: Dauer der sexuellen Karenz bis zum Therapieerfolg, Notwendigkeit der Partner*innen-Benachrichtigung bzw. –Therapie, Ausschluss anderer STI (z.B. HIV, Syphilis, virale Hepatitiden) Reduktion des individuellen Risikos für weitere STI: Aufklärung über allgemeine Maßnahmen (z.B. Kondomgebrauch), Indikationen zur Aufklärung über HIV-Präventionsmaßnahmen (z.B. HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)), Aufklärung über Impfungen zur Prävention von STIs (z.B. Hepatitis A/B, HPV) Nachsorge: Terminierung einer Kontrolluntersuchung, ggf. Anpassung der Antibiose.</p>

5) Systematische Identifikation von offenen Forschungsfragen und konsensbasierte Erarbeitung klinisch relevanter wissenschaftlicher Folgeprojekte	Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz und der strukturierten Erarbeitung von Empfehlungen während der Konsensuskonferenz wurden klinisch relevante Fragestellungen erarbeitet. Eine Darstellung der erarbeiteten Forschungsfragen findet sich im Leitlinienreport.
---	--

5 Diskussion der Projektergebnisse

Die vorliegende Leitlinie stellt die erste evidenzbasierte, syndromorientierte Leitlinie zum Management von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer Urethritis dar. Zuvor bestehende thematisch relevante Leitlinien in Deutschland waren konsensbasierte (S2k), erregerspezifische Leitlinien, die die Versorgungsrealität nur unzureichend abgebildet haben.

Durch die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen ergeben sich wesentliche Neuerungen für die Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf penile Urethritis. Aus dem bisherigen Feedback von Kolleg*innen aus der Praxis lässt sich ableiten, dass das Flowchart der Leitlinie als überaus hilfreich wahrgenommen wird. Positive kollegiale Rückmeldung wurde auch durch den weitestgehenden Verzicht auf die Verwendung von Azithromycin in der empirischen Erstlinienbehandlung der Urethritis erzielt.

Bei der Erarbeitung von Empfehlungen war die systematische Aufarbeitung der Erregerepidemiologie einschließlich der Koinfektionen verschiedener Lokalisationen sehr hilfreich, um Diskussionen auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz zu führen. Selbiges gilt in Hinblick auf die evidenzbasierte Erarbeitung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

In Hinblick auf verschiedene Fragestellungen konnten keine ausreichenden Studiendaten identifiziert werden, um starke evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen. Die interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe unter Einbezug von Organisationen der Patientenvertretung (Deutsche Aidshilfe, PrEP jetzt) konnte gewährleisten, dass bei der Diskussion konsensbasierter Empfehlungen unterschiedliche Perspektiven berücksichtigt wurden.

Der weitestgehende Verzicht auf Azithromycin in der empirischen Erstlinienbehandlung der penilen Urethritis stellt einen großen Fortschritt im Sinne des ‚Antibiotic Stewardship‘ dar, da die breite Verwendung von Azithromycin nicht nur Probleme in der Resistenzgenerierung bakterieller STI-Erreger wie *N. gonorrhoeae* (52) und *M. genitalium* (53) bereitet, sondern auch bakterieller non-STI-Erreger wie etwa *Streptococcus pneumoniae* (54) und gram-negativer Enterobacteriaceae. (55)

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Nach der finalen Publikation der Leitliniendokumente auf den Seiten der AWMF erlangt die Leitlinie Gültigkeit im deutschen Versorgungskontext. Um eine nachhaltige Verbesserung der Patienten*versorgung zu gewährleisten müssen die Leitlinienempfehlungen zunächst Eingang

in die klinische Praxis finden. Zur Erreichung einer starken Akzeptanz künftiger Anwender*innen wurde die Leitlinie deshalb so praxisnah wie möglich gestaltet und bietet leichtverständliche, eindeutige Handlungsanweisungen. Die Erstellung des Flowcharts soll die Informationen anwenderfreundlich vermitteln.

Zur Erreichung einer weitreichenden Implementierung wird die Leitlinie kostenfrei auf der Internetseite der AWMF zur Verfügung stehen. Ebenfalls ist die Veröffentlichung einer open access Kurzfassung der Leitlinie über das Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG) geplant. Mithilfe von Schulungsmaßnahmen auf Basis der veröffentlichten Leitlinienmaterialien, welche auch eine Implementierungshilfe in Form einer frei verfügbaren Bildschirmpräsentation enthält, können Gesundheitseinrichtungen die klinische Umsetzung der Leitlinieninhalte unterstützen und in Ihren Mitarbeitern wichtige Multiplikatoren zur weiteren Disseminierung schaffen.

Die Erstellung einer Liste offener, klinisch relevanter Forschungsfragen soll in der Zukunft genutzt werden, um sinnvolle Forschungsvorhaben in Deutschland zu unterstützen.

Lernziele für Medizinstudierende wurden auf Basis der Leitlinieninhalte erarbeitet und sollen Eingang in die kommende Welle der Überarbeitung des NKLK finden.

Es findet eine Beteiligung des Projektkoordinators an dem europäischen Leitlinienprojekt „Urethritisguideline“ der International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) Europe statt. In diesem Rahmen wird gegebenenfalls auf den Evidenzbericht des vorliegenden Leitlinienprojekts zurückgegriffen

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

- Publikation verschiedener kostenfrei verfügbarer Formate auf den Seiten der AWMF, einschließlich einer Kurzfassung und des Flowcharts
- Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG), bereits zur Publikation angenommen
- Publikation im Journal „Infection and more“ (breite Leser*innenschaft unter niedergelassenen Ärzt*innen mit infektiologischer Tätigkeit) zusammen mit entsprechenden CME-Fragen, bereits zur Publikation angenommen.
- Zusammenfassung der Leitlinieninhalte auf „JuDerm“, der Plattform der DDG für Ärzt*innen in Weiterbildung, sobald die Leitliniendokumente auf Seiten der AWMF publiziert sind.
- Vorstellung auf diversen Fachkongressen:
 - European Dermatoepidemiological Network (EDEN) and Cochrane Skin Meeting, 22.-23. April 2024, Paris: “The complexity of developing guideline recommendations for the antimicrobial treatment of gonococcal urethritis – methodological approaches and epidemiological considerations”, Referent: Ricardo N. Werner

- 29. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, 08.-12. Juli 2024, München: „S3-Leitline Management der Urethritis bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen“, 12.07.2024, Referent: Ricardo N. Werner
- 67. Deutscher STI-Kongress, 29.-31.- August 2024, Bielefeld: „Erregerepidemiologie bei Urethritis: Methodische Herausforderungen der S3-Leitlinie“, Referent: Ricardo N. Werner
- 67. Deutscher STI-Kongress, 29.-31.- August 2024, Bielefeld: „STI für Anfänger*innen: Was mache ich bei Urethritis?“, Referent: Christoph Zeyen
- 24. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie, 20.-22.09.2024, Köln: „Was mache ich bei... Urethritis bei Personen mit männlichem Genital?“, 21.09.2024, Referent: Ricardo N. Werner
- eingereicht für: Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2025, Berlin.

IV Literaturverzeichnis

1. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548-62P.
2. Zheng Y, Yu Q, Lin Y, Zhou Y, Lan L, Yang S, et al. Global burden and trends of sexually transmitted infections from 1990 to 2019: an observational trend study. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):541-51.
3. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, Wiesenfeld HC, Manhart LE, Taylor SN, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis. Clin Infect Dis. 2020;71(10):e624-e32.
4. Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. Mycoplasma genitalium Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. J Clin Microbiol. 2016;54(9):2278-83.
5. Hart T, Tang WY, Mansoor SAB, Chio MTW, Barkham T. Mycoplasma genitalium in Singapore is associated with Chlamydia trachomatis infection and displays high macrolide and Fluoroquinolone resistance rates. BMC Infect Dis. 2020;20(1).
6. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe AK, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. BMC Infect Dis. 2020;20(1).
7. Rossignol L, Feuillepain L, Ndeikoundam Ngangro N, Souty C, Fournet N, Le Strat Y, et al. Estimate of male urethritis incidences in France between 2007 and 2017 with a specific focus on Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections. BMC Infect Dis. 2019;19(1):561.
8. Gassowski M, Poethko-Müller C, Schlaud M, Sailer A, Dehmel K, Bremer V, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in the general population in Germany - a

- triangulation of data from two population-based health surveys and a laboratory sentinel system. BMC Public Health. 2022;22(1):1107.
9. European Centers for Disease Control. Gonorrhoea. Annual Epidemiological Report for 2019 2023 [Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/GONO_AER_2019_Report.pdf].
 10. Robert Koch-Institut. Gonorrhö (Tripper) 2023 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html].
 11. Streeck H, Jansen K, Crowell TA, Esber A, Jessen HK, Cordes C, et al. HIV pre-exposure prophylaxis was associated with no impact on sexually transmitted infection prevalence in a high-prevalence population of predominantly men who have sex with men, Germany, 2018 to 2019. Euro Surveill. 2022;27(14).
 12. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection - A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. PLoS One. 2018;13(12):e0208107.
 13. Robert Koch-Institut. Abschlussbericht: Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP) 2022 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Abschlussbericht_EvE-PrEP.pdf].
 14. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Friebe M, et al. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. Infection. 2023;51(3):665-78.
 15. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon J-AR. Gonorrhoea. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):79.
 16. Buder S, Dudareva S, Jansen K, Loenenbach A, Nikisins S, Sailer A, et al. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. BMC Infect Dis. 2018;18.
 17. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Amato-Gauci AJ, Cole MJ, et al. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in Neisseria gonorrhoeae in 25 European countries, 2016. BMC Infect Dis. 2018;18.
 18. Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. The New England journal of medicine. 2016;374(25):2504-6.
 19. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, Regisford-Reimmer N, Chau K, Barker L, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a Neisseria gonorrhoeae strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. Euro Surveill. 2018;23(27).

20. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FYS, et al. The Efficacy of Azithromycin for the Treatment of Genital Mycoplasma genitalium: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61(9):1389-99.
21. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating Mycoplasma genitalium infection. Int J STD AIDS. 2017;28(11):1106-14.
22. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2019;18:118-21.
23. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018) 2018 [Available from: https://www.bashh.org/userfiles/pages/files/resources/mg_ijstdaids.pdf.]
24. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. Sex Transm Infect. 2018;94(1):14-20.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Infektionen mit Chlamydia Trachomatis (AWMF-Reg. Nr.: 059 - 005) 2016 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-005.html>].
26. Unemo M, Endre KMA, Moi H. Five-day Azithromycin Treatment Regimen for Mycoplasma genitalium Infection Also Effectively Eradicates Chlamydia trachomatis. Acta Derm Venereol. 2015;95(6):730-2.
27. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe (AWMF-Reg. Nr.: 059 - 004) 2018 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-004.html>].
28. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(Rr-03):1-137.
29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Mykoplasmen, Ureaplasmen (AWMF-Reg. Nr.: 059 - 007) 2018 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-007#anmeldung>].
30. Deutsche STI Gesellschaft. Leitfaden STI-Therapie und -Prävention, 4. Auflage, 2023/2024 [Available from: https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf.]
31. Rasokat H, Potthoff A, Köhler B, Brockmeyer NH. Mykoplasmen – testen und therapieren? HIV & more. 2019;2019(1):24-7.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) –Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien. Version 2.1 vom 05.09.2023 [Available from: <https://www.awmf.org/regelwerk/>].

33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020) 2020 [Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
34. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
35. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. 2013 [Available from: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, Stand 01.11.2020 [Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fdateien%2Fdownloads_regelwerk%2F02_Musterform_Interessen.docx&wdOrigin=BROWSELINK.
37. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(12):1308-11.
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj-British Medical Journal.* 2017;358.
39. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj-British Medical Journal.* 2019;366.
40. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
41. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.
42. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):934-9.
43. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
44. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93.

46. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.
49. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.
50. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089.
51. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
52. Lu Z, Tadi DA, Fu J, Azizian K, Kouhsari E. Global status of Azithromycin and Erythromycin Resistance Rates in *Neisseria gonorrhoeae*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Yale J Biol Med.* 2022;95(4):465-78.
53. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):1302-14.
54. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;369(9560):482-90.
55. Gomes C, Martinez-Puchol S, Palma N, Horna G, Ruiz-Roldan L, Pons MJ, et al. Macrolide resistance mechanisms in Enterobacteriaceae: Focus on azithromycin. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(1):1-30.

V Anlagen

- Anlage 1: Langfassung der S3-Leitlinie "Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen"
- Anlage 2: Leitlinienreport
- Anlage 3: Evidenzbericht

- Anlage 4: Implementierungshilfe (Flowchart)
- Anlage 5: Kurzfassung der Leitlinie



S3-Leitlinie Urethritis
"Management der Urethritis bei männlichen*
Jugendlichen und Erwachsenen"
(AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099)

Langfassung

Version 1.0

Stand: 01.10.2024

Gültig bis: 30.09.2029

Besondere Hinweise / Disclaimer

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen

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

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

Hinweis zur Finanzierung

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

Impressum

Federführende Fachgesellschaften

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Redaktion und Korrespondenz

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

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

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

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

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

Autor*innen

Steuerungsgruppe

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

Methodengruppe / Evidenzbericht

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

Leitlinienkommission / Mandatsträger*innen (nominierende Fachgesellschaften)

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

Inhalt

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

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

Tabellenverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

Management der akuten unkomplizierten Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

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

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

Differenzialdiagnosen der akuten Urethritis prüfen

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

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

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

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

Spezifische Empfehlungen: Langfassung

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

Erregediagnostik

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

Indikation zur empirischen Therapie prüfen

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

Dafür spricht:

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

Dagegen spricht:

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

Klassifikation und Therapieentscheidung

Bestehende Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Klassifikation als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)

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

Verdachtsdiagnose GU (↑↑):

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

Verdachtsdiagnose NGU (↑↑):

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

Keine Indikation zur empirischen Therapie

Empirische Therapie bei Verdacht auf GU:

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

Empirische Therapie bei Verdacht auf NGU:

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

Erregerspezifische antibiotische Therapie möglichst zeitnah nach Erregernachweis (↑↑)

Beratung und Nachsorge

- Information über...
 - Sexuelle Karez mind. bis 1 Woche nach Abschluss der Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger (↑↑)
 - Information der Partner*innen der letzten Wochen vor Symptombeginn über Notwendigkeit der Diagnostik und ggf. Therapie (↑↑)
 - Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV und andere STI (z.B. Kondome, ggf. HIV-PrEP, Impfungen) (↑↑)
- Testung auf HIV und weitere STI rational und risikoadaptiert anbieten (siehe Tabelle 10 der Leitlinie, Langfassung) (↑↑)
- Wiedervorstellung bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie (↑↑)
- ggf. Test of Cure vereinbaren 6–12 Wochen nach Therapie (↑)

• Nach Erhalt des Erregernachweises: falls empirische antibiotische Therapie nicht erfolgt oder nicht ausreichend breit, **adäquate erregerspezifische antibiotische Behandlung möglichst zeitnah einleiten (siehe Langfassung der Leitlinie) (↑↑)**

2 Zusammenfassung

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

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

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

3 Geltungsbereich, Inhalte und Methoden der Leitlinie

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

3.1 Patienten*zielgruppe und Leitlinienfragen

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

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

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

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

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

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

3.2 Adressat*innen und Geltungsbereich der Leitlinie

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

3.3 Empfehlungsgrade und Vertrauen in die Evidenz

Die Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an den Vorgaben der Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)-Arbeitsgruppe¹⁻³ und des Leitlinien-Regelwerks der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).⁴ Es wurde eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsgrade verwendet. **Tabelle 1** zeigt die in dieser Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade und die jeweilige Implikation.

Tabelle 1: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE² und AWMF-Regelwerk⁴

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

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

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

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

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

3.4 Finanzierung der Leitlinienentwicklung, redaktionelle Unabhängigkeit

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

3.5 Management von Interessenkonflikten

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

3.6 Leitlinienkommission und Beteiligte

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

3.7 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

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

4 Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis

4.1 Definition und Klinik der Urethritis

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

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

4.2 Epidemiologie der Urethritis

Die Urethritis ist eine häufige Erkrankung, die in erster Linie durch sexuell übertragene bakterielle Pathogene verursacht wird, darunter *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Neisseria (N.) gonorrhoeae* und *Mycoplasma (M.) genitalium*. Weltweit gehören urogenitale Infektionen mit *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* mit 127 beziehungsweise 87 Mio. jährlich auftretenden Fällen zu den häufigen behandlungsbedürftigen Infektionserkrankungen.^{23,24} *M. genitalium* ist für bis zu 30% der Urethritiden bei Männern verantwortlich²⁵ und Koinfektionen, insbesondere von *M. genitalium* und *C. trachomatis*, aber auch von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* sind häufig.^{22,26,27}

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

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

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

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

4.3 Ätiologie und Erregerepidemiologie der Urethritis

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

4.3.1 Infektiöse Auslöser einer Urethritis

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

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

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

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

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

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

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

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

Für *U. urealyticum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 2) liegen dagegen heterogene Studienergebnisse vor, je nachdem ob und für welche Störfaktoren (Confounder) stratifiziert wurde.^{42,53-55,94,111,112} In Bezug auf urethrale *U. urealyticum*-Nachweise besteht eine Assoziation zwischen einer hohen Erregerlast,⁴² einem jungen Alter,⁵⁴ sowie einer geringen Anzahl an Sexpartner*innen⁴² mit einer symptomatischen Urethritis.³⁸ Während *U. parvum* und *M. hominis* nach Einschätzung der Leitliniengruppe in der Regel als kommensale Keime zu werten sind, ist die Relevanz von *U. urealyticum* nach Einschätzung der Leitliniengruppe im Einzelfall einzuordnen.

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

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

4.3.2 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.3 Andere Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

bleibt in diesen Studien jedoch aufgrund der Berichterstattung unklar, ob es sich bei den berichteten Fällen um neu diagnostizierte oder bekannte Syphilisinfectionen handelte (siehe Details im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.8**). Condylomata acuminata wurden bei einem erheblichen Anteil der Patienten* mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis* (10%, 95%-KI: 6–17%, GRADE +000) beziehungsweise *N. gonorrhoeae* (9%, 95%-KI: 5–16%, GRADE +000) berichtet.

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

4.3.4 Nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis

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

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

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

4.3.5 Fehlender Erregernachweis („idiopathische“ Urethritis)

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

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

Im Rahmen der systematisch recherchierten und ausgewerteten Studien zeigte sich, dass in 43% (95%-KI: 34–53%, GRADE +000) der Patienten* mit Symptomen einer Urethritis und in 60% (95%-KI: 32–83%, GRADE +000) der Patienten* mit nicht-gonorrhöischer Urethritis kein Erregernachweis gelang; Details siehe **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.7**.

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

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

4.3.6 Chronische Urethritis

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

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

4.4 Initiale Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.03	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis soll aufgrund der Anamnese typischer Symptome und/oder eines körperlichen Untersuchungsbefunds mit typischen klinischen Anzeichen gestellt werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)	
4.04	Um die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis zu stellen, soll mindestens eines der folgenden Symptome oder klinischen Anzeichen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> • Urethraler Ausfluss • Dysurie oder Algurie • Brennen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der distalen Urethra oder des Meatus urethrae externus 	↑↑
	Expert*innenkonsens, Konsens (93%)	

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

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

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

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

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

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

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.06	<p>Differenzialdiagnostisch sollen, insbesondere bei vorrangiger Angabe von Dysurie, eine Zystitis (Blasenentzündung) und eine Infektion der oberen Harnwege ausgeschlossen werden, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Inkontinenz • Makrohämaturie, Trübung des Urins • Suprapubische Schmerzen • Fieber, Schüttelfrost, Minderung des Allgemeinzustands • Anamnese früherer Zystitiden • Fehlende Sexualkontakte 	↑↑
	<p>Basierend u.a. auf den Angaben der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)¹⁵⁶; Expert*innenkonsens, Konsens (86%)</p>	
4.07	<p>Wird differenzialdiagnostisch eine Zystitis oder eine Infektion der oberen Harnwege in Betracht gezogen, sollen zur Diagnostik und Therapie die Empfehlungen der S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)¹⁵⁶ beziehungsweise der S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Reg.-Nr.: 166-004)¹⁵⁷ berücksichtigt werden.</p>	↑↑
	<p>Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)</p>	

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

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

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

4.5 Klinische Einteilung der Urethritis

4.5.1 Klinisch vermutete Ätiologie

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

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

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

4.5.2 Akuität der Urethritis

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

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

Konsensuelle Definitionen für die Klassifikation einer Urethritis nach Akuität:

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

5 Diagnostik der Urethritis

5.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische Urethritis

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses als Grundlage zur Klassifikation einer Urethritis als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)	
Kategorisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Purulent¹ (gelblich-grünlich) = GU • Mukopurulent² oder mukoid³ = NGU
Sensitivität	<p>61,90% (95%-KI: 48,80 – 73,85), GRADE ++OO. <u>Interpretation:</u> Von 1.000 Patienten mit PCR-Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> werden 619 korrekt als GU erkannt.</p>
Spezifität	<p>91,49% (95%-KI: 79,62 – 97,63), GRADE +++O. <u>Interpretation:</u> Von 1.000 Patienten mit negativem PCR-Befund für <i>N. gonorrhoeae</i> werden 915 korrekt als NGU erkannt.</p>
Richtige und falsche Diagnosen bei 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss mit einer Prävalenz der GU von 15% und der NGU von 85%.	<ul style="list-style-type: none"> • Richtig Positive: 93 von 1.000 sind infiziert mit <i>N. gonorrhoeae</i> und werden korrekt als GU klassifiziert. • Falsch Negative: 57 von 1.000 sind infiziert mit <i>N. gonorrhoeae</i>, aber werden als NGU klassifiziert. • Richtig Negative: 778 von 1.000 sind nicht mit <i>N. gonorrhoeae</i> infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert. • Falsch Positive: 72 von 1.000 sind nicht mit <i>N. gonorrhoeae</i> infiziert, aber werden als GU klassifiziert und mit Ceftriaxon behandelt.

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

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

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

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

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

Untersuchung	Mikroskopische Untersuchung eines urethralen Ausstrichs nach Färbung mit Methylenblau oder nach Gram, Klassifikation anhand der Identifikation von intraleukozytären Diplokokken: <ul style="list-style-type: none"> • Intraleukozytäre Diplokokken identifiziert = GU • Keine intraleukozytären Diplokokken identifiziert = NGU
Sensitivität	83,0% (95%-KI: 75,1 – 88,7) , GRADE ++OO. <u>Interpretation:</u> Von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> werden 830 korrekt als GU erkannt.
Spezifität	98,4% (95%-KI: 92,2– 99,7) , GRADE +++O. <u>Interpretation:</u> Von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für <i>N. gonorrhoeae</i> werden 984 korrekt als NGU erkannt.
Richtige und falsche Diagnosen bei 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss mit einer Prävalenz der GU von 15% und der NGU von 85%.	<ul style="list-style-type: none"> • Richtig Positive: 124 von 1.000 sind infiziert mit <i>N. gonorrhoeae</i> und werden korrekt als GU klassifiziert. • Falsch Negative: 26 von 1.000 sind infiziert mit <i>N. gonorrhoeae</i>, aber werden als NGU klassifiziert. • Richtig Negative: 836 von 1.000 sind nicht mit <i>N. gonorrhoeae</i> infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert. • Falsch Positive: 14 von 1.000 sind nicht mit <i>N. gonorrhoeae</i> infiziert, aber werden als GU klassifiziert und mit Ceftriaxon behandelt.

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

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

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.13	Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer <u>GU</u> gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> • Purulenter (gelblich-grünlicher) urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit Nachweis von intraleukozytären Diplokokken 	↑↑
	GRADE (++) – (+++), 7 diagnostische Studien ^{99,101,162-166} , Konsens (80%)	

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.14	Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer <u>NGU</u> gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> • Mukoider (wässrig-klarer) oder mukopurulenter (weißlich-undurchsichtiger), d.h. nicht-eitriger, urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber kein Nachweis von intraleukozytären Diplokokken oder • Kein Ausfluss erkennbar, aber sonstige klinische Anzeichen (z.B. Erythem des Meatus urethrae externus) und/oder subjektive Symptome einer Urethritis (z.B. Dysurie, Algurie, Juckreiz der distalen Urethra) 	↑↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Inspektion und Mikroskopie bei Ausfluss, GRADE (++) – (+++), 7 diagnostische Studien ^{99,101,162-166} ; <u>Konsensbasiert</u> : Beurteilung als NGU bei fehlendem Ausfluss; Konsens (87%)	

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

5.2 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

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

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

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

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

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

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

5.3 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.18	Wenn Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen bestehen, kann eine molekulardiagnostische Testung von <i>N. gonorrhoeae</i> auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin erwogen werden .	0
	GRADE (++OO); 2 diagnostische Studien ^{193,194} ; Konsens (93%)	

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der Literatur wurden zwei Studien identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit der molekulardiagnostischen Testung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzmarker gegenüber dem Antibiotikum Ciprofloxacin untersucht wurden.^{193,194} Die Identifikation einer Genmutation im *gyrA*-Gen galt in den identifizierten Studien als Marker für eine Resistenz gegen Ciprofloxacin, in der Regel handelt es sich dabei um eine Wildtypbestimmung. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und –Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 3.2.3**. Im Vergleich zur mikrobiologischen, phänotypischen Resistenztestung ergab sich aus der Analyse der Studiendaten für die molekulardiagnostische Testung auf Resistenzmarker gegen Ciprofloxacin eine sehr gute Sensitivität von 98,2% (95%-KI: 75,2–99,9), GRADE ++OO und eine gute Spezifität von 93,2% (95%-KI: 59,6–99,2), GRADE ++OO. Trotz dieser positiven Daten zur diagnostischen Genauigkeit der molekulardiagnostischen Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* auf Ciprofloxacinresistenzen empfiehlt die Leitlinienkommission, die Resistenztestung nur bei Kontraindikationen gegen Cephalosporinen durchzuführen, da Ciprofloxacin aufgrund des Profils unerwünschter Wirkungen und des entsprechenden Rote-Hand-Briefs zu Fluorchinolonen¹⁹⁵ nur bei Fehlen therapeutischer Alternativen eingesetzt werden sollte.

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

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

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

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

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

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

5.5 Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung	
5.20	<p>Wenn die initiale Erregerdiagnostik (NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>C. trachomatis</i>, ggf. <i>M. genitalium</i>) keine positiven Befunde erbrachte und trotz einer empirischen antibiotischen Therapie Symptome oder klinische Anzeichen der Urethritis fortbestehen, sollte zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritanzien, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf <i>M. genitalium</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf <i>U. urealyticum</i> • Durchführung einer NAT auf <i>T. vaginalis</i> • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: <i>Candida</i> ssp.) <p><u>Evidenzbasiert</u>: Epidemiologische Relevanz von <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i>, <i>T. vaginalis</i>, <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>Candida</i> ssp.: GRADE (+OOO) – (+++O), siehe Kapitel 4.1; <u>konsensbasiert</u>: nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)</p>

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

5.6 Weiterführende Diagnostik bei chronischer oder rezidivierender Urethritis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung	
5.21	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Wenn die subjektiven Symptome und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie oder bei bisher fehlendem Erregernachweis fortbestehen, sollte zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden: ↑ </div> <ul style="list-style-type: none"> • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf die Partner*innentherapie und auf eine mögliche Reinfektion • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritantien, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i> einschließlich einer Differenzierung der Serovare (L1 – L3), möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf <i>M. genitalium</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf <i>U. urealyticum</i> • Durchführung einer NAT auf <i>T. vaginalis</i> • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: <i>Candida</i> ssp.) • NAT auf HSV 1 / 2 • Mikrobiologische Erregeranzucht und Resistenztestung sowie NAT auf die oben genannten Erreger aus dem Ejakulat • Ausschluss urologischer Differenzialdiagnosen • Ausschluss orthopädischer und neurologischer Differenzialdiagnosen • Reevaluation der klinischen Relevanz bereits nachgewiesener weiterer Erreger, z.B.: <i>M. hominis</i>, <i>U. parvum</i> <p><small><u>Evidenzbasiert</u>: Epidemiologische Relevanz von <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i>, <i>T. vaginalis</i>, <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>Candida</i> ssp., HSV 1/2, <i>M. hominis</i>, <i>U. parvum</i>: GRADE (+000) – (+++0), siehe Kapitel 4.1; <u>Konsensbasiert</u>: Reinfektion, nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)</small></p>

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

5.7 Point of Care-Diagnostik

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

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

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

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

6 Therapie der Urethritis

6.1 Allgemeine Hinweise zu den therapeutischen Empfehlungen

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

6.1.1 Dosierungsempfehlungen und Off-label-Anwendungen

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

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

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

6.2 Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

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

Die Rationale für die Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie ist

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

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

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

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

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

Konsensbasierte Empfehlung		
6.23	<p>Die Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt eines Erregernachweises soll individuell geprüft werden. Dabei dienen die folgenden Kriterien zur Entscheidungsfindung:</p> <p><u>Für eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutlich objektivierbare Symptomatik (z.B. purulenter Ausfluss) • Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden • Praktikabilität, Patient* für Follow-up nicht verfügbar • Hohes Risiko einer weiteren Transmission • Klarer zeitlicher Zusammenhang mit einer sexuellen Exposition • Mitbehandlung im Sinne einer Partner*innentherapie gemäß der erregerspezifischen Leitlinien <p><u>Gegen eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine objektivierbare Symptomatik • Lange bestehende Symptomatik • Geringer Leidensdruck, geringe subjektive Beschwerden • Kürzlich erfolgte antibiotische Vorbehandlung(en) aufgrund des gleichen Symptomkomplexes 	↑↑
Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.3 Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhöische Urethritis

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

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

Fußnoten:

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

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

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

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

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

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

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

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

6.4 Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhoeische Urethritis

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

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

Fußnoten:

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

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

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

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

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

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

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

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

6.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.35	Bei Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen. ¹	↑↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Ceftriaxon-Dosis 1.000 mg, GRADE (++) – (+++), 1 RCT ²¹³ (zusätzlich 1 rezent publizierte RCT ²¹⁴); <u>konsensbasiert</u> : Ceftriaxon-Dosis > 1.000 – 2.000 mg; starker Konsens (100%).	
6.36	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> mit kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Azithromycin sollte eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; <ul style="list-style-type: none"> wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).² 	↑
	Eine Azithromycin-Monotherapie wurde ausschließlich in unkontrollierten Kohortenstudien ^{223,224} untersucht, daher liegt keine GRADE-Bewertung vor; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.37	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> mit molekulardiagnostisch oder kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Ciprofloxacin kann eine Behandlung mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig erwogen werden . ³	0
	GRADE (+OOO), 1 RCT ²²⁵ ; starker Konsens (100%).	
6.38	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen und/oder das Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

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

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

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

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

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

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

Ceftriaxon diente in einem Großteil der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten Studien zur Behandlung der urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion als Vergleichsstandard und wurde dabei als Einmalgabe in Mono- oder Kombinationstherapie, in einer Dosierung von 250 – 1.000 mg i.m. oder i.v. (meist 500 mg i.m.) untersucht. Vergleichsinterventionen waren Cefixim,²¹³ Ciprofloxacin,²²⁵ Delafloxacin,²²⁶ Ertapenem,²²⁷ Fosfomycin,²²⁷ Gentamicin,²²⁷⁻²²⁹ Solithromycin,²³⁰ Spectinomycin²²⁵ und Zoliflodacin.²³¹ In vielen direkt vergleichenden Studien war Ceftriaxon oder eine Kombinationstherapie mit Ceftriaxon der jeweiligen Vergleichsintervention statistisch signifikant überlegen und in keiner der Studien unterlegen. Neben Ceftriaxon wurden in randomisierten Studien auch andere antimikrobielle Substanzen als Vergleichsinterventionen gewählt, die teils aufgrund ihres Zulassungsstatus zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar sind.

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

In einer nicht-verblindeten RCT²¹³ wurde die Anwendung von Ceftriaxon 1.000 mg i.v. als Einmalgabe mit Cefixim 800 mg p.o. als Einmalgabe, jeweils in Kombination mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage, verglichen. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer labordiagnostischen Abheilung der urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion in 100% der Fälle, entsprechend ohne statistisch signifikante Unterschiede [RR 1 (95%-KI: 0,95–1,05), GRADE +++O]. Bei Teilnehmern mit Koinfektion *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* erreichten mehr Patienten anamnestisch eine Abheilung des genitalen Ausflusses [RR 1,30 (95%-KI: 1,04 – 1,62), GRADE ++OO]. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich in dieser Studie in Bezug auf die Endpunkte ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ [RR 1,05 (95%-KI: 0,84 – 1,31), GRADE ++OO] sowie ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ [RR 0,87 (95%-KI: 0,43 – 1,72), GRADE ++OO].

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

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

Da Ceftriaxon nur in einer der oben dargestellten Studien in einer Dosierung von 1.000 mg i.v. untersucht wurde, wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche zusätzlich eine unkontrollierte Kohortenstudie²³³ eingeschlossen, in der diese Dosierung als Monotherapie untersucht wurde: In dieser kam es unter der Behandlung zu einer labordiagnostischen Abheilung bei 191 von 194 Patienten (98,5%). Fünf von 220 Patienten (2,3%) berichteten unerwünschte und zwei von 220 (0,9%) Patienten schwere unerwünschte Ereignisse.

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

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

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

In einer nicht-verblindeten RCT²²⁵ wurde die einmalige Applikation von Ceftriaxon 500 mg i.v. mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. sowie mit Spectinomycin 2.000 mg i.m. verglichen. Es zeigte sich in Hinblick auf die kombinierte klinische und mikroskopische Abheilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ciprofloxacin und Ceftriaxon [RR 0,89 (95%-KI: 0,79 – 1,00), GRADE +OOO].

In Zusammenschau der im Evidenzbericht detailliert dargestellten Datenlage erweist sich Ceftriaxon in einer Dosierung von 500 mg i.m. oder 1.000 mg i.v. als die bestuntersuchte und effektivste antimikrobielle Behandlung gegen urethrale Infektionen mit *N. gonorrhoeae*. Obwohl eine Dosis von 2.000 mg Ceftriaxon in kontrollierten Studien zur Behandlung der Gonorrhoe nicht untersucht wurde, spricht sich die Leitlinienkommission auf der Grundlage von Expert*innenmeinung für die Angabe eines Dosispektrums bis 2.000 mg Ceftriaxon (Einmalgabe) aus. Dies hat den Hintergrund, dass weltweit zunehmend Fälle von *N. gonorrhoeae*-Isolaten mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegenüber Ceftriaxon beobachtet wurden, die erst auf eine Behandlung mit 1.000 mg Ceftriaxon²³⁶⁻²³⁹ oder selbst auf diese Dosierung nicht ansprachen.²⁴⁰ Für andere Indikationen wird eine Dosierung von 2.000 mg Ceftriaxon oder mehr regelhaft eingesetzt (zum Beispiel Meningitis, Endokarditis, nosokomiale Pneumonie), so dass klinische Erfahrungen mit dieser Dosierung bestehen. Die 2019 konsentrierte erregerspezifische S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe“ beinhaltet ebenfalls die Empfehlung zur Anwendung von 1.000 – 2.000 mg Ceftriaxon i.v. oder i.m. als Therapie der ersten Wahl.²¹²

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

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

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

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

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

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

6.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.39	Bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen. ¹	↑↑
	GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs ^{37,215-222} ; starker Konsens (100%).	
6.40	Bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i> und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin soll eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; <ul style="list-style-type: none"> wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).² 	↑↑
	GRADE (+OOO) - (+++O), 9 RCTs ^{37,215-222} ; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.6 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.41	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

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

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

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

Im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung wurden multiple RCTs identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden Antibiotika (Doxycyclin: 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage; Azithromycin: 1.000 mg p.o. einmalig) miteinander vergleichen.^{37,215-222} In der Metaanalyse der Ergebnisse dieser Studien zeigten sich weder in Hinblick auf Wirksamkeitsendpunkte noch in Hinblick auf Sicherheitsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Doxycyclin und Azithromycin (GRADE +000 - +++0). Eine labordiagnostische beziehungsweise mikrobiologische Abheilung von *C. trachomatis* ist unter Behandlung mit Doxycyclin in 96,1% beziehungsweise 97,6% der Fälle und unter Behandlung mit Azithromycin in 88,4% beziehungsweise 96,6% der Fälle einer urethralen Infektion zu erwarten. Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Ergebnisse findet sich im **Evidenzbericht, Kapitel 4.2.4**. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten und empfehlungsbe gründenden Daten aus dem Evidenzbericht zusammengefasst dargestellt.

N. gonorrhoeae und *M. genitalium* stellen epidemiologisch relevante Koinfektionen bei *C. trachomatis*-assoziierter Urethritis dar: bei nachgewiesener urethraler *C. trachomatis*-Infektion liegt die Prävalenz von *N. gonorrhoeae*-Koinfektionen bei etwa 11% (95%-KI: 6–17%, GRADE +000), die von *M. genitalium*-Koinfektionen bei etwa 10% (95%-KI: 7–15%, GRADE ++00); siehe **Kapitel 4.3.2**, beziehungsweise detaillierte Angaben zu den Studiencharakteristika und Ergebnissen im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2.5**. Vor dem Hintergrund der zunehmend problematischen Resistenzlage beider Pathogene gegenüber Azithromycin ist aus Sicht der Leitlinienkommission bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit von Doxycyclin und Azithromycin bei der Behandlung von urethralen *C. trachomatis*-Infektionen Doxycyclin prinzipiell vorzuziehen, um die Verwendung von Azithromycin weitest möglich zu vermeiden.

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

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

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

6.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.42	Bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> ohne molekulardiagnostische Resistenztestung oder ohne Nachweis von Makrolidresistenz-assoziierten Mutationen (MRAM) sollte als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg) erfolgen. ¹	↑
	Vergleich Azithromycin mit Doxycyclin: GRADE (++OO), 2 RCT ^{37,222} ; Untersuchung von Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema in 2 unkontrollierten Kohortenstudien, ^{241,242} daher keine Angabe nach GRADE; Konsens (87%).	
6.43	Bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> sollte eine Behandlung mit Moxifloxacin 400 mg p.o. einmal täglich für sieben Tage erfolgen, ² wenn: <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Azithromycin vorliegen oder • ein molekulargenetischer Nachweis von MRAM vorliegt oder • das Transmissionssetting eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Resistenz gegen Azithromycin vermuten lässt oder • ein Ansprechen auf die oben genannte Behandlung mit Azithromycin ausblieb. 	↑
	Untersuchung von Moxifloxacin in 3 unkontrollierten Kohortenstudien, ²⁴¹⁻²⁴³ daher keine Angabe nach GRADE; starker Konsens (100%).	
6.44	Bei fehlendem Ansprechen oder Kontraindikationen gegen die Einnahme von Azithromycin und Moxifloxacin kann bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> eine Behandlung mit Sitalofloxacin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erwogen werden (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar). ³	0
	Untersuchung von Sitalofloxacin in 1 unkontrollierten Kohortenstudie, ²⁴⁴ keine Angabe nach GRADE; Vergleich mit Moxifloxacin: GRADE +OOO, (Daten aus drei klinisch und methodisch homogenen unkontrollierten Kohortenstudien ^{241,242,244}); starker Konsens (100%).	
6.45	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

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

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

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

Es handelt sich bei *M. genitalium* um ein kontrovers diskutiertes Pathogen. Obwohl die Assoziation einer urethralen *M. genitalium*-Infektion mit Beschwerden einer Urethritis in multiplen epidemiologischen Studien etabliert wurde³⁹⁻⁵³ und *M. genitalium* auch in Hinblick auf die Erregerepidemiologie der Urethritis ein relevantes Pathogen darstellt (siehe **Kapitel 4.3** beziehungsweise detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse im **Evidenzbericht, Kapitel 2.2**), besteht weithin Uneinigkeit in Bezug auf die Indikation eines Screenings asymptomatischer Personen mit epidemiologischem Risiko für eine *M. genitalium*-Infektion, einer initialen molekulardiagnostischen Untersuchung auf *M. genitalium* bei Personen mit Symptomen einer Urethritis, und der Behandlungsbedürftigkeit asymptomatischer *M. genitalium*-Infektionen. Hintergrund der kontroversen Diskussionen ist die in Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für den Erwerb einer Infektion epidemiologisch weite Verbreitung von *M. genitalium*-Infektionen,^{22,187} die oft asymptomatisch und teils selbstlimitierend verlaufen,^{188,189} und die im Gegensatz zu *C. trachomatis*-Infektionen ausgesprochen schwierige Behandlungssituation aufgrund der problematischen Resistenzlage.^{26,27,185,186}

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

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

Für die Auswahl der Therapiestrategie sind somit verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. In aktuellen internationalen Leitlinien wird eine „Resistenz-gesteuerte antimikrobielle Therapie“ (*resistance-guided antimicrobial therapy*) unter sequenzieller Anwendung von Doxycyclin und Azithromycin oder Moxifloxacin empfohlen.^{155,199,200} Hierbei wird in der Regel zunächst mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage und dann eine sequenziell angeschlossene Behandlung entweder mit Azithromycin oder mit Moxifloxacin, je nach Durchführung und Ergebnissen der molekulardiagnostischen Resistenztestung, empfohlen.^{155,199,200} Für die Dosierung von Azithromycin wird trotz geringer Evidenz hierfür meist ein extendiertes Dosierungsschema von drei,²⁰⁰ vier^{155,199} oder fünf¹⁵⁴ Tagen empfohlen, zum Beispiel Azithromycin p.o. Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg.^{155,199}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.8 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer Mykoplasmen oder Ureaplasmen

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

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

Die Rolle von *Ureaplasma ssp.* und *Mycoplasma ssp.* als mögliche Auslöser einer Urethritis ist mittlerweile gut untersucht.³⁸ In der Mehrheit der Fall-Kontroll-Studien zeigt sich keine statistisch signifikante Assoziation eines urethralen Nachweises von *U. parvum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 1) und *M. hominis* mit Urethritisbeschwerden.⁵³⁻⁵⁵ Für *U. urealyticum* (früher: *U. urealyticum* Serovar 2) liegen dagegen heterogene Studienergebnisse vor, je nachdem ob und für welche konfundierenden Faktoren stratifiziert wurde.^{42,53-55,94,111,112} In Bezug auf urethrale *U. urealyticum*-Nachweise besteht eine Assoziation zwischen einer hohen Bakterienlast,⁴² einem jungen Alter⁵⁴ und einer geringen Anzahl an Sexpartner*innen⁴² mit einer symptomatischen Urethritis.³⁸

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

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

Fußnoten:

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

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

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

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

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

6.9 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis*

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

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

Fußnoten:

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

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

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

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

In älteren RCTs, die aufgrund der überwiegend oder ausschließlich weiblichen Studienpopulationen im Rahmen der vorliegenden systematischen Recherche nicht eingeschlossen wurden, wurden Metronidazol in Dosierungen von 800 mg p.o. zweimal an einem Tag oder 2.000 mg p.o. als Einmalgabe und Tinidazol in einer Dosierung von 2.000 mg p.o. als Einmalgabe miteinander verglichen.^{253,254} In diesen Studien erwies sich Tinidazol als wirksamer²⁵³ oder es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit.²⁵⁴ Ein Cochrane Review zur Behandlung der Trichomoniasis bei Frauen aus dem Jahr 2003 kommt zu dem Ergebnis, dass höhere Dosierungen von Metronidazol als Einmalgabe (1.500 mg p.o. oder mehr) wirksamer sind als geringere Dosen (1.000 mg p.o. oder weniger).²⁵⁵ In Bezug auf unerwünschte Wirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.²⁵⁵

6.10 Therapie der *idiopathischen Urethritis*

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

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

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

7 Beratung und Nachsorge

7.1 Dauer der sexuellen Karenz

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3 Ausschluss von HIV und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen

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

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

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

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

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

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

Die Diagnose einer STI ist jedoch grundsätzlich als Indikatorerkrankung für eine unerkannte HIV-Infektion zu werten.^{265,266} Daher empfiehlt sowohl die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) als auch die europäische Leitlinie zur HIV-Testung, bei Diagnose einer STI grundsätzlich einen HIV-Test anzubieten.^{263,264} Ein erheblicher Anteil von etwa einem Drittel der HIV-Infektionen in Deutschland wird erst mit fortgeschrittenem Immundefekt diagnostiziert,²⁶⁷ was mit einer erhöhten Morbidität und schlechteren Prognose²⁶⁸⁻²⁷⁰ und mit dem unter antiretroviraler Therapie vermeidbarem Risiko der fortgesetzten Transmission^{271,272} assoziiert ist. Daher wird das fehlende Angebot eines HIV-Tests bei Beschwerden oder Diagnose einer STI als „verpasste Chance“ gewertet.²⁷³ Faktoren, die in Deutschland mit einem schlechteren Zugang zu Testangeboten beziehungsweise einer späten HIV-Diagnose assoziiert sind, sind sozioökonomische Benachteiligung,²⁷⁴ Migration aus einem Hochprävalenzland und schlechtere Kenntnisse zu HIV.²⁷⁵ In Studien waren teils ein höheres Alter²⁷⁶ und teils ein geringeres Alter²⁷⁷ mit einer späten HIV-Diagnose beziehungsweise der Inanspruchnahme von Testangeboten assoziiert.

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

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

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

Situation und entsprechendes rationales und risikoadaptiertes Testangebot	
Personen, die sich <u>nicht</u> in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden...	
Angebot einer unmittelbaren Testung: <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 STI befinden...	
... weil sie HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) nutzen	Verweis auf HIV- und Syphilitestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin („PrEP-Check“) innerhalb der kommenden drei Monate.
... weil sie mit HIV leben	Verweis auf Syphilitestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin (z.B. HIV-Routineuntersuchung) innerhalb der kommenden drei Monate.

Zustimmung zu dieser Tabelle: 93%.

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

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

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

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

7.4 Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen

Konsensbasierte Empfehlung		
6.56	<p>Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere sexuell übertragbare Infektionen aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung ca. 50 bis 90% Reduktion des Risikos) • Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (>95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme) • Schutzimpfungen gegen impfpräventable sexuell übertragbare Infektionen 	↑↑
Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%) bei sechs Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten.		

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

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

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

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

Grundsätzlich sollen ärztliche Kontakte auch zur Aufklärung über Schutzimpfungen vor impfpräventablen sexuell übertragbaren Infektionen genutzt werden, dies umfasst zum Beispiel die Schutzimpfung gegen humane Papillomviren (HPV), die in Deutschland geschlechtsunabhängig bis zum Alter von 18 Jahren empfohlen ist²⁹² und unter Umständen auch in einem höheren Alter noch nachgeholt werden sollte.²⁹³ Weitere Impfungen können in Abhängigkeit vom Risiko für eine Infektion mit den entsprechenden Erregern empfohlen werden, etwa Hepatitis A und B, Meningokokken und Mpox.²⁹²

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

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

7.5 Test of Cure (ToC) / Kontrolluntersuchung

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

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

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

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

8 Referenzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

235. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Clin Infect Dis*. Oct 15 2014;59(8):1083-91. doi:10.1093/cid/ciu521
236. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. *N Engl J Med*. Jun 23 2016;374(25):2504-6. doi:10.1056/NEJMc1512757
237. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol*. Sep 2008;15(9):837-42. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02100.x
238. Tapsall J, Read P, Carmody C, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol*. May 2009;58(Pt 5):683-687. doi:10.1099/jmm.0.007641-0
239. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill*. Feb 10 2011;16(6)
240. Public Health England. Update on investigation of UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad. *Health Protection Report*. 2018;12(14):1-3.
241. Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, et al. Combination Therapy for *Mycoplasma genitalium*, and New Insights Into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure. *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):813-823. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1058>
242. Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection: Efficacy and Tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1461-1468. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1031>
243. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1228-36. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1162>
244. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy477>
245. Chua TP, Danielewski J, Bodiabadu K, et al. Impact of 16S rRNA Single Nucleotide Polymorphisms on *Mycoplasma genitalium* Organism Load with Doxycycline Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. May 17 2022;66(5):e0024322. doi:10.1128/aac.00243-22
246. Horner P, Ingle SM, Garrett F, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. Feb 2018;94(1):14-20. doi:10.1136/sextrans-2016-053060
247. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS*. Oct 2008;19(10):676-9. doi:10.1258/ijsa.2008.008038
248. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, et al. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis*. Feb 2018;24(2):328-335. doi:10.3201/eid2402.170902
249. Glaser AM, Geisler WM, Ratliff AE, Xiao L, Waites KB, Gaisa M. Two cases of multidrug-resistant genitourinary *Mycoplasma genitalium* infection successfully eradicated with minocycline. *Int J STD AIDS*. Apr 2019;30(5):512-514. doi:10.1177/0956462418816757
250. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2015;91(5):308-313. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051859>

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

267. an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, et al. Schätzung der Anzahl von HIV-Neuinfektionen im Jahr 2021 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2021 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;47:3-18. doi:10.25646/10814
268. The Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. *BMC Infect Dis*. Oct 7 2020;20(1):728. doi:10.1186/s12879-020-05261-7
269. Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):119-29. doi:10.1016/s0140-6736(02)09411-4
270. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS Res Ther*. Feb 16 2017;14(1):8. doi:10.1186/s12981-016-0129-4
271. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. Jun 15 2019;393(10189):2428-2438. doi:10.1016/s0140-6736(19)30418-0
272. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. Jul 12 2016;316(2):171-81. doi:10.1001/jama.2016.5148
273. Saleem K, Ting EL, Loh AJW, et al. Missed opportunities for HIV testing among those who accessed sexually transmitted infection (STI) services, tested for STIs and diagnosed with STIs: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. Apr 2023;26(4):e26049. doi:10.1002/jia2.26049
274. Pantke A, Hoebel J, An der Heiden M, et al. The impact of regional socioeconomic deprivation on the timing of HIV diagnosis: a cross-sectional study in Germany. *BMC Infect Dis*. Mar 17 2022;22(1):258. doi:10.1186/s12879-022-07168-x
275. Kuehne A, Koschollek C, Santos-Hövenner C, et al. Impact of HIV knowledge and stigma on the uptake of HIV testing - Results from a community-based participatory research survey among migrants from sub-Saharan Africa in Germany. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194244. doi:10.1371/journal.pone.0194244
276. Spornraft-Ragaller P, Boashie U, Stephan V, Schmitt J. Analysis of risk factors for late presentation in a cohort of HIV-infected patients in Dresden: positive serology for syphilis in MSM is a determinant for earlier HIV diagnosis. *Infection*. Dec 2013;41(6):1145-55. doi:10.1007/s15010-013-0476-1
277. Marcus U, Gassowski M, Kruspe M, Drewes J. Recency and frequency of HIV testing among men who have sex with men in Germany and socio-demographic factors associated with testing behaviour. *BMC Public Health*. Jul 30 2015;15:727. doi:10.1186/s12889-015-1945-5
278. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Version vom 03.09.2020. Accessed 13.11.2023, https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-001I_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2021-06-verlaengert.pdf
279. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Fassung mit Wirkung vom 1. Juli 2024, Online-Version. Accessed 14.08.2024, <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>
280. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med*. Oct 17 2006;145(8):564-72. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00005
281. Rietmeijer CA, Van Bemmelen R, Judson FN, Douglas JM, Jr. Incidence and repeat infection rates of *Chlamydia trachomatis* among male and female patients in an STD clinic: implications for

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



S3-Leitlinie Urethritis
**"Management der Urethritis bei männlichen*
Jugendlichen und Erwachsenen"**
(AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099)

Leitlinienreport

Version 1.0

Stand: 01.10.2024
Gültig bis: 30.09.2029

Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner
Isabell Vader, MPH

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Division of Evidence based Medicine (dEBM),
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Besondere Hinweise / Disclaimer

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen

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

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

Hinweis zur Finanzierung

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

Impressum

Federführende Fachgesellschaften

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Redaktion und Korrespondenz

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

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

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

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

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

Inhalt

Besondere Hinweise / Disclaimer.....	ii
Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen	ii
Hinweis zur Finanzierung	iii
Impressum.....	iii
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund, Ziele und Geltungsbereich der Leitlinie	8
1.1 Bedarf für die vorliegende Leitlinie	8
1.2 Ziele der Leitlinie	9
1.3 Zielpopulation.....	9
1.4 Leitlinienfragen und PICOs	10
1.5 Adressat*innen und Geltungsbereich der Leitlinie	14
2 Leitliniengruppe und Beteiligte, Beteiligung von Interessengruppen.....	14
2.1 Koordination, Steuerungsgruppe, Methodengruppe.....	14
2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Leitlinienkommission.....	14
2.3 Ansichten und Wünsche der Patient*innenzielgruppe.....	18
3 Leitlinienentwicklung: Grundlagen der Methodik.....	18
3.1 Stufenklassifikation, evidenz- und konsensbasierte Abschnitte	18
3.2 Festlegung der Leitlinienfragen.....	18
3.3 Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Literatur	19
3.4 GRADE-Bewertungen für Evidenz-basierte Empfehlungen.....	19
3.5 Strukturierte Konsensfindung entlang standardisierter Empfehlungsgrade (GRADE).....	20
3.6 Externe Begutachtung und strukturierte Bearbeitung der Kommentare	23
3.7 Pilotierung	23
3.8 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren.....	23
4 Verbreitung und Implementierung	23
4.1 Leitlinienversionen und Publikationen.....	23
4.2 Förderliche und hinderliche Faktoren	24
4.3 Forschungsfragen	25
4.4 Lernziele	25
5 Finanzierung und Management von Interessenkonflikten	25
5.1 Finanzierung der Leitlinienentwicklung, redaktionelle Unabhängigkeit.....	25
5.2 Management von Interessenkonflikten	26
6 Referenzen.....	31

7	Anhang A: Forschungslücken und Forschungsfragen zum „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“.....	34
7.1	Erregerepidemiologie.....	35
7.2	Diagnostische Fragestellungen.....	36
7.3	Therapie.....	38
8	Anhang B: Lernziele „Penile Urethritis“ für den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0.....	40
8.1	Struktur und Einordnung im NKLM 2.0.....	40
8.2	Klinik.....	41
8.3	Epidemiologie, Erregerspektrum und Einteilung.....	43
8.4	Diagnostik.....	44
8.5	Therapie.....	46
8.6	Beratung und Nachsorge.....	50
9	Anhang C: Umgang mit Kommentaren während der Konsultation / externen Begutachtung	51
10	Anhang D: Interessenkonflikterklärungen der Beteiligten.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die PICO-Leitlinienfragen / systematischen Reviews und Metaanalysen ...	12
Tabelle 2: Leitlinienkommission, beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen	15
Tabelle 3: GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer und ihre Interpretation	20
Tabelle 4: Angabe der Konsensstärke (nach AWMF-Regelwerk ¹⁷)	22
Tabelle 5: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE ³⁴ und AWMF-Regelwerk ¹⁷	22
Tabelle 6: Hinderliche Faktoren zur Umsetzung der Leitlinienempfehlungen und Lösungsansätze	24
Tabelle 7: In den Interessenerklärungen genannte kommerzielle Unternehmen und die Bewertung ihres Themenbezugs für die vorliegende Leitlinie	26
Tabelle 8: Regeln zur Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug	28
Tabelle 9: Konsequenzen aus der Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug zur Leitlinie	29
Tabelle 10: Übersicht über die Interessenkonflikte der Leitliniengruppe und ihre Relevanz	30

Abkürzungsverzeichnis

<i>C. trachomatis</i>	-	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DDG	-	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
dEBM	-	Division of Evidence-Based Medicine
DSTIG	-	Deutsche STI-Gesellschaft
HIV	-	Humanes Immunodefizienzvirus
<i>M. genitalium</i>	-	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>M. hominis</i>	-	<i>Mycoplasma hominis</i>
MSM	-	Männer, die Sex mit Männern haben
NAT	-	Nukleinsäureamplifikationstestung
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NGU	-	Nicht-gonorrhöische Urethritis
<i>N. meningitidis</i>	-	<i>Neisseria meningitidis</i>
PCR	-	Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)
PoC-Test	-	Point of Care-Test
PrEP	-	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	-	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomised controlled trial</i>)
RKI	-	Robert Koch-Institut
<i>ssp.</i>	-	Spezies, Art
STI	-	Sexuell übertragbare Infektion
<i>T. vaginalis</i>	-	<i>Trichomonas vaginalis</i>
ToC	-	<i>Test of Cure</i>
<i>U. parvum</i>	-	<i>Ureaplasma parvum</i>
<i>U. urealyticum</i>	-	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
XDR	-	<i>extensively drug resistant</i>

1 Hintergrund, Ziele und Geltungsbereich der Leitlinie

1.1 Bedarf für die vorliegende Leitlinie

In Deutschland liegen konsensbasierte Leitlinien zu verschiedenen Pathogenen, die eine Urethritis verursachen können, vor, darunter die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe“ (AWMF Reg.-Nr. 059-004),¹ die S2k-Leitlinie „Infektionen mit Chlamydia trachomatis“ (AWMF Reg.-Nr.: 059-005)² und, aktuell in Erarbeitung, die S2k-Leitlinie „Mykoplasmen, Ureaplasmen“ (AWMF Reg.-Nr.: 059-007).³

Je nach verursachendem Erreger kann es zu unterschiedlich ausgeprägten Manifestationen kommen, allerdings ist weder die Unterscheidung der Erreger noch der Ausschluss von Koinfektionen alleine aufgrund anamnestischer und klinischer Merkmale sicher möglich. In der praktischen Versorgungssituation erfolgt jedoch im Regelfall, noch vor Erhalt des mikrobiologischen/labordiagnostischen Erregernachweises, die Einleitung einer kalkulierten antibiotischen Therapie. Bisher vorliegende S2k-Leitlinien werden als Erreger-spezifische Leitlinien der klinischen-praktischen Versorgungsrealität eines symptom-orientierten Ansatzes zum klinischen Management der Urethritis daher nicht vollständig gerecht.

Gonokokken haben gegenüber allen ehemals als First-Line Therapie empfohlenen Antibiotika Resistenzen entwickelt.⁴ Gegenüber Azithromycin bestehen europaweit und in Deutschland mittlerweile in einem erheblichen Anteil der Gonokokken-Isolate Resistenzen, während zugleich der Anteil an Isolaten mit verminderter Suszeptibilität gegenüber Ceftriaxon zunimmt.^{5,6} In besonderem Maße beunruhigend sind Fälle von ‚extensively drug resistant‘ (XDR) *N. gonorrhoeae*-Isolaten.^{7,8} Auch *M. genitalium* weist je nach Population ein zum Teil hohes, weltweit zunehmendes Niveau von Resistenzen auf.⁹⁻¹² In einer Studie zeigten sich bei MSM in Berlin Resistenzen gegenüber Azithromycin in nahezu 80% und gegenüber Fluorchinolonen in 13%.¹³ Die neben der Behandlung mit Azithromycin und Moxifloxacin verbleibende Therapieoption für *M. genitalium* besteht aus dem nur über die internationale Apotheke verfügbaren Pristinamycin.¹⁴

Die zum Zeitpunkt der Drucklegung (Stand: April 2024) für die Gonokokkeninfektion im Regelfall empfohlene duale Therapie, nach der neben Ceftriaxon die Verordnung von Azithromycin indiziert ist, steht unter dem Verdacht, bei Vorliegen einer Koinfektion mit Mykoplasmen deren Resistenzen gegenüber Azithromycin zu befördern.¹⁵ Ein analoges Problem resultiert für die kalkulierte Behandlung der nicht-gonorrhöischen Urethritis (NGU), wenn eine Doxycyclin-Unverträglichkeit besteht: in diesem Fall besteht das leitliniengerechte Regime für die Behandlung von Chlamydieninfektionen ebenfalls in der Verordnung von Azithromycin 1,5g p.o. einmalig.² Es liegen Hinweise aus Studien vor, dass eine Behandlung von *C. trachomatis* mit dem 5-Tage-Regime mit Azithromycin ebenso effektiv ist, wie die einmalige Behandlung mit 1,5g p.o.,¹⁶ jedoch in geringerem Ausmaß Resistenzen bei möglicher Koinfektion mit Mykoplasmen induziert.¹⁵

Diese Überlegungen verdeutlichen, dass bei der Empfehlung einer sachgerechten kalkulierten Antibiotikabehandlung die Betrachtung einzelner Urethritis-Erreger die Versorgungslage nur unzureichend abbildet. Für die ärztlichen und nicht-ärztlichen Gesundheitsversorger*innen resultieren erhebliche Unsicherheiten, die zur Heterogenität der Versorgungslage in Deutschland beitragen. Hinsichtlich einzelner bakterieller Pathogene (v.a. *M. genitalium*, Ureaplasmen) bestehen zudem je nach professionellem Kontext (z.B. Uniklinikum vs. Praxis vs. Community-nahe Versorgungszentren) sehr widersprüchliche Bewertungen der Test- und Behandlungsbedürftigkeit, insbesondere im Hinblick auf asymptomatische Infektionen.

Vor diesem Hintergrund und einer entsprechend heterogenen Versorgungslandschaft in Deutschland ist das Ziel der vorliegenden Leitlinie die Förderung einer integrativen, Erreger-übergreifenden Herangehensweise unter Berücksichtigung der Epidemiologie von Koinfektionen und der Suszeptibilität/Resistenzlage relevanter bakterieller Erreger. Dies soll der komplexen Versorgungsrealität Rechnung tragen und die Heterogenität der Versorgung sowie Über-, Unter- und Fehlversorgung mit Antibiotika reduzieren.

1.2 Ziele der Leitlinie

Übergeordnetes Ziel (Gesamtziel) der vorliegenden S3-Leitlinie mit systematischer Aufarbeitung der Evidenz (GRADE), repräsentativer Leitlinienkommission und strukturierter Konsensfindung ist es, einen einfach implementierbaren Algorithmus zur Symptom-orientierten, evidenzbasierten und deutschlandweit einheitlicheren Diagnostik, Therapie und Nachsorge der sexuell übertragbaren Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen zu erarbeiten. Immer mehr bakterielle Erreger entwickeln Resistenzen gegen verfügbare Antibiotika. Deshalb ist es wichtig, Antibiotika in der Akutsituation sinnvoll und unter Berücksichtigung aller relevanten Erreger einzusetzen, so dass der Beförderung von Resistenzen entgegengewirkt wird.

Im Einzelnen werden durch die Entwicklung der vorliegenden Leitlinie die folgenden Ziele angestrebt:

1. Förderung eines symptom-orientierten, integrativen Ansatzes zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der sexuell übertragenen Urethritiden bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen
2. Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bakterieller Erreger von Urethritiden durch sachgerechte und evidenzbasierte Antibiotikaverordnungen im Sinne eines „*Antibiotic Stewardship*“
3. Harmonisierung der heterogenen Versorgungslage in Deutschland
4. Reduktion der Inzidenz weiterer sexuell übertragener Infektionen (STIs): Sensibilisierung für relevante Aspekte in der ärztlichen Aufklärung und Prävention (Aufklärung, Partner*innen-Mitbehandlung, Kontrolluntersuchung, Präventionsberatung)
5. Systematische Identifikation und konsensbasierte Erarbeitung klinisch relevanter Forschungsfragen für wissenschaftliche Folgeprojekte.

1.3 Zielpopulation

Die Zielpopulation dieser Leitlinie sind **männliche* Jugendliche und Erwachsene mit Symptomen einer Urethritis**. Eine Definition der Urethritis sowie der Symptome und klinischen Anzeichen, die den Verdacht auf eine akute Urethritis begründen, findet sich in der Langfassung der Leitlinie (siehe Kapitel 4: „Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis“).

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen beziehen sich auf Personen mit genital männlichem Phänotypen, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität. Dies umfasst in der Mehrheit cis Männer, schließt jedoch auch trans Frauen und trans Männer mit genital männlichem Phänotypen ein. Daher werden die Begriffe „männliche* Jugendliche und Erwachsene“ und „Männer*“ unter Verwendung des Gendersternchens gebraucht.

1.4 Leitlinienfragen und PICO

Die im Rahmen der vorliegenden Leitlinie zu beantwortenden evidenz- und konsensbasierten Leitlinienfragen zum Management von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer akuten Urethritis wurden im Rahmen der Auftaktkonferenz am 15.06.2022 konsensuell durch die Leitliniengruppe festgelegt. Die übergreifende und umfassende Leitlinienfrage lautet:

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

Wie in der Einleitung dargestellt, sind für die Erstellung von Empfehlungen für ein integratives und Syndrom-orientiertes klinisches Management der Urethritis verschiedene Aspekte zu berücksichtigen, die im weitesten Sinn epidemiologische, diagnostische und therapeutische Studiendaten und Überlegungen umfassen. Um die Erstellung umfassender, rationaler und zielführender Empfehlungen zu ermöglichen, werden im Einzelnen die folgenden Leitlinienfragen beantwortet:

1. **Wie hoch ist die Prävalenz und Ko-Prävalenz verschiedener sexuell übertragener Erreger von Urethritiden¹ in den folgenden anamnestisch, klinisch und/oder labordiagnostisch definierten männlichen* Personenkollektiven?** (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)
 - a. Personen mit Symptomen einer Urethritis (Dysurie, Pruritus, Ausfluss)
 - b. Personen mit klinischem Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis (purulenter Ausfluss und/oder intraleukozytäre Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung)
 - c. Personen mit klinischem Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis (nicht-eitriges Ausfluss und/oder keine intraleukozytären Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung)
 - d. Personen mit einem spezifischen Erregernachweis urethral (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*)
 - e. Personen mit persistierenden Symptomen nach Ausschluss bzw. Behandlung von *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*
2. **Wie sind die Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität) der folgenden klinisch-diagnostischen Instrumente zur initialen Diagnostik und für den Nachweis von Urethritis-Erregern?** (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)
 - a. Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses (purulent vs. nicht-purulent) zur Unterscheidung von gonorrhoeischer und nicht-gonorrhoeischer Urethritis
 - b. Mikroskopische Beurteilung des urethralen Ausflusses in der Methylenblaufärbung bzw. im Gram-Präparat (Vorhandensein intraleukozytärer Diplokokken) zur Unterscheidung von gonorrhoeischer und nicht-gonorrhoeischer Urethritis
 - c. Verwendung von Erststrahlurin (anstatt eines urethralen Abstrichs) für den molekularbiologischen Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium*
 - d. Verwendung von Antigen-basierten Point of Care (PoC)-Tests für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*
 - e. Mikrobiologisch-kulturelle Erregeranzucht für den Nachweis und die Resistenzbestimmung von *N. gonorrhoeae*
 - f. Molekularbiologische Bestimmung von antimikrobiellen Resistenzen (*N. gonorrhoeae*: Ciprofloxacin; *M. genitalium*: Makrolide, Fluorchinolone)

¹ Unter den möglichen und hier berücksichtigten Erregern der sexuell übertragenen Urethritis werden hier gefasst: *C. trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und sonstige Mykoplasmen / Ureaplasmen, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, Klebsiellen, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

3. **Ist die Durchführung einer kalkulierten antibiotischen Therapie noch vor Erhalt der molekularbiologischen oder mikrobiologischen Befunde der durchgeführten Diagnostik indiziert?** (Konsensbasierte Leitlinienfrage)
4. **Wenn bereits bei Diagnosestellung einer Urethritis indiziert, welche kalkulierte antibiotische Therapie soll in den folgenden Situationen jeweils durchgeführt werden?** (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)
 - a. Klinischer und/oder mikroskopischer Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis
 - b. Klinischer und/oder mikroskopischer Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis
5. **Welche Antibiotika eignen sich zur Behandlung der bakteriell bedingten Urethritis, wenn ein spezifischer mikrobiologischer, molekularbiologischer oder antigen-basierter Erregernachweis, ggf. einschließlich eines Antibiogramms, für eines der folgenden Pathogene vorliegt?** (Evidenzbasierte Leitlinienfrage)
 - a. *N. gonorrhoeae*
 - b. *C. trachomatis*, Serovare D-K
 - c. *C. trachomatis*, Serovare L1-L3
 - d. *M. genitalium*
 - e. *M. hominis*
 - f. *U. urealyticum*
 - g. *U. parvum*
 - h. *T. vaginalis*
6. **Welche Beratung und Nachsorge soll in Hinblick auf die im Folgenden genannten Aspekte bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen erfolgen, die sich mit Symptomen einer akuten Urethritis vorstellen?** (Konsensbasierte Leitlinienfrage)
 - a. Ausschluss weiterer sexuell übertragbarer Infektionen (STIs)
 - b. Partner*innen-Information, -Diagnostik und -Therapie
 - c. Dauer der sexuellen Karenz
 - d. Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen (z.B. Kondome, PrEP, Impfungen)
 - e. Terminierung etwaiger Kontrolluntersuchung

Die Beantwortung der hier genannten Leitlinienfragen dient als Grundlage für die Erarbeitung eines integrativen, umfassenden und rationalen Ansatzes im Sinne eines „*Antibiotic Stewardship*“ für das diagnostische und therapeutische Management und die Beratung und Nachsorge von männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Symptomen einer akuten Urethritis, unter Berücksichtigung (1) verschiedener anamnestischer und klinischer Situationen, (2) der zu erwartenden Erreger, Koinfektionen sowie antimikrobieller Suszeptibilitäten und Resistenzen, und (3) der Auswirkungen des Einsatzes verschiedener Antibiotika.

Die aus den Leitlinienfragen abgeleiteten PICO-Fragen sowie Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Aufarbeitung der Evidenz (systematische Reviews und Metaanalysen) sind in **Tabelle 1** dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der für die systematischen Reviews und Metaanalysen angewandte Methodik findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Tabelle 1: Übersicht über die PICO-Leitlinienfragen / systematischen Reviews und Metaanalysen

Fragestellung und Ziel	Population und Subpopulationen	Intervention(en)	Kontrollintervention(en) bzw. Goldstandard	Outcome(s)	Studientypen, sonstige Einschlusskriterien	Sonstige Anmerkungen
Systematic Reviews 1: Infektionsepidemiologische Fragestellungen						
<p>Wie hoch ist die Prävalenz (und Koprävalenz) der verschiedenen sexuell übertragenen Erreger von Urethritiden und ihrer antimikrobiellen Resistenzen in anamnestisch, klinisch und/oder laborchemisch definierten, spezifischen Personenkollektiven?</p> <p>Wenn möglich Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterosexuelle Männer (ohne sonst. RF) • Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) • PrEP-user • Männer mit bekannter HIV-Infektion • Sexworker <p>Ziel dieser Literaturrecherchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung zu erwartender und für die Empfehlungen einer kalkulierten antibiotischen Therapie zu berücksichtigender bakterieller und sonstiger Pathogene • Prävalenz anderer sexuell übertragener Infektionen für evidenzbasierte Empfehlungen für die Beratung und sonstige Diagnostik 	Männer mit Symptomen einer Urethritis ⁽¹⁾	<p>NAT / PCR auf definierte sexuell übertragene Erreger der Urethritis: ⁽⁴⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urethraler Abstrich oder Erststrahlurin • Rektaler Abstrich • Pharyngealer Abstrich <p>und/oder mikrobiologischer Abstrich urethral mit Kultur zur Bestimmung bakterieller Erreger und Resistenzen</p> <p>und/oder serologisches Screening auf Koinfektionen (HIV, Syphilis, Hepatitis A, B, C)</p>	<p>NAT / PCR von urethralem Abstrich oder Erststrahlurin (<i>N. gonorrhoeae</i>)</p>	<p>Prävalenz (und Koprävalenzen) laborchemischer oder mikrobiologischer Nachweise von definierten sexuell übertragenen Erregern der Urethritis ⁽⁴⁾ einschließlich antimikrobieller Resistenzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • urethral • an anderen anatomischen Lokalisationen (rektal, pharyngeal) <p>Prävalenz von anderen STIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV • Syphilis • Hepatitis A, B, C 	<p>Kohortenstudien mit den unter „Populationen und Subpopulationen“ definierten Personenkollektiven als Studienpopulation bzw. separater Berichterstattung der definierten Personenkollektive.</p> <p>Einschluss von seit dem Jahr 2000 publizierten Daten, um eine aktuelle Datenlage zu erhalten.</p> <p>Mind. 25 berichtete Teilnehmer.</p>	<p>Subgruppenanalysen nach geographischer Region / sozioökonomischen Faktoren: Deutschland, Europa, sonstige Industrienationen, andere Länder/Kontinente.</p> <p>Es erfolgen Metaanalysen zur Berechnung gepoolter Effektschätzer, soweit dies aus klinischer und statistischer Sicht sinnvoll erscheint.</p>
	Männer mit klinischem Verdacht auf gonorrhöische Urethritis ⁽²⁾					
	Männer mit klinischem Verdacht auf nicht-gonorrhöische Urethritis ⁽³⁾					
	Männer mit spezifischem Erregernachweis urethral (CT, NG, und/oder MG)					
	Männer mit persistierenden Symptomen einer Urethritis ⁽¹⁾ nach Ausschluss bzw. Behandlung von CT, NG und MG					
Systematic Reviews 2: Diagnostische Fragestellungen						
<p>Wie sind die Testgütekriterien der klinisch-diagnostischen Instrumente zur Detektion von Urethritis-Erregern?</p> <p>Ziel dieser Literaturrecherchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschätzung des diagnostischen Nutzens der verschiedenen Verfahren für die Empfehlungen zur durchzuführenden Diagnostik • Initiale Diagnostik: wie gut können Inspektion und Mikroskopie des Ausflusses zwischen gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis unterscheiden? • Erregernachweise: welche Verfahren eignen sich für den Erregernachweis (z.B. Abstrich vs. Erststrahlurin; Mikrobiologie vs. NAAT; POC-Tests vs. NAAT)? 	Männer mit Symptomen einer Urethritis	Inspektion des Ausflusses (purulent vs. nicht-purulent)	NAT / PCR von urethralem Abstrich oder Erststrahlurin (<i>N. gonorrhoeae</i>)	Sensitivität und Spezifität zur <u>Differenzierung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis</u>	<p>Diagnostik accuracy studies, Querschnittsstudien, Kohortenstudien</p> <p>Einschluss von seit dem Jahr 2000 publizierten Daten, um eine aktuelle Datenlage zu erhalten.</p> <p>Mind. 25 berichtete Teilnehmer.</p>	<p>Es erfolgen Metaanalysen zur Berechnung gepoolter Effektschätzer, soweit dies aus klinischer und statistischer Sicht sinnvoll erscheint.</p>
		Mikroskopie eines Urethralabstrichs (Methylenblau- oder Gramfärbung)				
		NAT / PCR vom Erststrahlurin	NAT / PCR von urethralem Abstrich	Sensitivität und Spezifität von <u>Erststrahlurin im Vergleich zum urethralen Abstrich</u>		
		Urethraler Abstrich zur mikrobiologisch kulturellen Anzucht von Erregern	NAT / PCR von urethralem Abstrich oder Erststrahlurin (NG)	Sensitivität und Spezifität von <u>mikrobiologi-</u>		

				<u>scher Kultur im Vergleich zur NAAT / PCR</u>		
		NAT / PCR Resistenztestung von NG auf Ciprofloxacinresistenz	Mikrobiologisch-kulturelle phänotypische Resistenzbestimmung	Sensitivität und Spezifität der molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung		
		NAT / PCR Resistenztestung von MG auf Makrolid- und Fluorchinolonresistenz	Klinische Resistenzbestimmung (Klinische oder laborchemische Heilung)	Sensitivität und Spezifität der molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung		
		Point of Care Tests für <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i>	NAT / PCR von urethralem Abstrich oder Erststrahlurin (CT, NG)	Sensitivität und Spezifität von <u>Point of Care Tests im Vergleich zur NAAT / PCR</u>		
Systematic Reviews 3: Therapeutische Fragestellungen						
<p>Welche Antibiotika eignen sich zur Behandlung der sexuell übertragenen bakteriellen Urethritis, wenn ein spezifischer mikrobiologischer oder laborchemischer Erregernachweis vorliegt?</p> <p>Voraussetzung für den Einschluss ist das Vorliegen einer Urethritis mit laborchemischem oder kulturellem Nachweis eines der unter der Spalte „Populationen“ genannten Erreger. Für weitere mögliche Erreger der sexuell übertragenen Urethritis⁽⁴⁾ werden konsensbasierte Empfehlungen erstellt oder auf entsprechende vorliegende Leitlinien verwiesen.</p> <p>Ziel dieser Literaturrecherchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Erfassung der Studienlage zum Nutzen und Schaden verschiedener antibiotischer Behandlungen bei nachgewiesener Infektion 	<i>N. gonorrhoeae</i>	<p>Einschluss aller Interventionen und Kontrollinterventionen, die im Rahmen der folgenden Studien untersucht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> randomisierte und nicht-randomisierte, prospektive, kontrollierte Parallelgruppen-Studien mit mindestens 25 Teilnehmern pro Studienarm, für die Ergebnisse des Follow-ups berichtet wurden unkontrollierte, prospektive Kohortenstudien mit mindestens 50 Teilnehmern, für die Ergebnisse des Follow-ups berichtet wurden <p>Darüber hinaus Einschluss weiterer Interventionen nach Festlegung durch die Leitlinienkommission, auch wenn diese ausschließlich in kleineren und/oder unkontrollierten Studien untersucht wurden.</p>	<p>Abheilung („cure“)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnestisch Klinisch Laborchemisch Mikrobiologisch <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> AE (Anzahl) Dropouts due to AE SAE (Anzahl) Induktion von Resistenzen bei anderen (mitbehandelten) Erregern 	<p>Einbezug nach Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> RCTs; wenn nicht verfügbar / ausreichend: CCTs; wenn nicht verfügbar / ausreichend: unkontrollierte prospektive Kohortenstudien <p>Einschluss von seit dem Jahr 2000 publizierten Daten, um eine aktuelle Datenlage zu erhalten.</p> <p>Mind. 25 berichtete Teilnehmer.</p>	<p>Es erfolgen Metaanalysen zur Berechnung gepoolter Effektschätzer, soweit dies aus klinischer und statistischer Sicht sinnvoll erscheint.</p> <p>Ggf. Subgruppenanalysen nach geographischer Region / sozioökonomischen Faktoren: Deutschland, Europa, sonstige Industrienationen, andere Länder/Kontinente.</p>	
	<i>C. trachomatis</i> , D-K					
	<i>C. trachomatis</i> , L1-L3					
	<i>M. genitalium</i>					
	<i>M. hominis</i>					
	<i>U. urealyticum</i>					
	<i>U. parvum</i>					
<i>T. vaginalis</i>						

Abkürzungen: AE, adverse events; CCTs, prospektive kontrollierte Parallelgruppen-Kohortenstudien; CT, *C. trachomatis*; MG, *M. genitalium*; MSM, Männer, die Sex mit Männern haben; NAT, Nukleinsäure-Amplifikationstestung; NG, *N. gonorrhoeae*; PCR, Polymerasekettenreaktion; RCTs, randomisierte, kontrollierte Studien; RF, Risikofaktoren; SAE, serious adverse events;

Fußnoten: (1) Symptome einer Urethritis: anamnestische Angabe von Symptomen (z.B. Dysurie, Pruritus oder Ausfluss) oder klinisch urethralem Ausfluss; (2) Klinischer Verdacht auf gonorrhoeische Urethritis: purulenter Ausfluss und/oder intraleukozytären Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung; (3) Klinischer Verdacht auf nicht-gonorrhoeische Urethritis: klarflüssiger, nicht-eitriger Ausfluss und/oder keine intraleukozytären Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung; (4) Unter den definierten Erregern der sexuell übertragenen Urethritis werden hier gefasst: *C. trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und sonstige Mykoplasmen / Ureaplasmen, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Klebsiellen*, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

1.5 Adressat*innen und Geltungsbereich der Leitlinie

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

2 Leitliniengruppe und Beteiligte, Beteiligung von Interessengruppen

2.1 Koordination, Steuerungsgruppe, Methodengruppe

Die Koordination der Leitlinienerstellung erfolgte leitend durch PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG) und Isabell Vader, MPH (dEBM) in enger Interaktion mit der Steuerungsgruppe und mit der Methodengruppe der Leitlinie. Projektkoordination und Leitliniensekretariat waren an der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM, Leitung: Prof. Dr. med. Alexander Nast) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und an der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG, Präsident: Prof. Dr. med. Norbert H. Brockmeyer) angesiedelt.

Die Steuerungsgruppe war für die Vorbereitung der Leitlinieninhalte und Evidenzaufarbeitung sowie für die Moderation von Konflikten in der Leitlinienkommission zuständig. Die Steuerungsgruppe ist zudem für die jährlich geplante Prüfung der Aktualität der Leitlinienempfehlungen verantwortlich. Mitglieder der Steuerungsgruppe sind (in alphabetischer Reihenfolge): PD Dr. med. Viviane Bremer (RKI, DSTIG), Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer (WIR, DSTIG), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI, DSTIG), Dr. med. Heinrich Rasokat (UK Köln, DSTIG), PD Dr. med. Laila Schneidewind (UroEvidence, DGU), PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM, DSTIG, DDG).

Die Methodengruppe war für die Planung und Durchführung methodischer Schritte der Leitlinienentwicklung sowie für die Erstellung des Evidenzberichts (u.a. Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, Zusammenfassungen, Publikationen) und des Leitlinienreports zuständig. Mitglieder der Methodengruppe sind (in alphabetischer Reihenfolge): Susan Abunijela, M.Sc. (RKI; Datenerfassung und Auswertung), Xenia Alberti (DSTIG; Leitliniensekretariat), Lisa Branke, M.Sc. (RKI; Datenerfassung und Auswertung), Martin Dittmann (dEBM; Leitliniensekretariat), Dr. phil. Klaus Jansen (RKI; Leitung Methodengruppe RKI), Antonia Pennitz (dEBM; Datenerfassung, Auswertung), Isabell Vader, MPH (dEBM; Leitung und Koordination der methodischen Arbeit, Datenerfassung und Auswertung), PD Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM; Koordination der Leitlinienkommission und der methodischen Arbeit, Datenerfassung und Auswertung), Christoph Zeyen (dEBM; Datenerfassung, Auswertung).

2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Leitlinienkommission

Die Mitglieder der Leitlinienkommission wurden unter repräsentativer Beteiligung der Interessengruppen von den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen nominiert. Zur Prüfung der Beteiligung aller relevanter Interessengruppen erfolgte unter anderem ein Abgleich mit der Anwender*innen-Zielgruppe der Leitlinie, sowohl zu Beginn der Leitlinienentwicklung (Planung, Anmeldung) durch die Steuerungsgruppe der Leitlinie und durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

Fachgesellschaften (AWMF), als auch zum Zeitpunkt der Auftaktkonferenz durch die an der Konferenz beteiligten Mandatsträger*innen.

Federführende Fachgesellschaften bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie waren die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG). Weitere beteiligte Fachgesellschaften waren die Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA), die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), die Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Zusätzlich wurden die folgenden Organisationen / Institutionen gebeten, Mandatsträger*innen zur Mitwirkung in der Leitlinienkommission zu benennen: das Robert Koch-Institut (RKI), die Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung (ÄGGF), der Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD), der Berufsverband des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD), die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä), das Kompetenznetz HIV/AIDS (KompNet). Da auch Empfehlungen zur Partner*innen-Therapie erstellt werden sollen, wurde auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) um Beteiligung gebeten. Es besteht keine Patientenorganisation als spezifische Interessenvertretung für Patienten mit Urethritis, daher wurden die Deutsche Aidshilfe (DAH) und die Aktivist*innengruppe „PrEP.jetzt“ angefragt, Mandatsträger*innen zu benennen.

Die von den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen nominierten Mandatsträger*innen finden sich in **Tabelle 2**.

Tabelle 2: Leitlinienkommission, beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (federführend)	PD Dr. med. Ricardo N. Werner	Haut- und Geschlechtskrankheiten, Proktologie	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
	Dr. med. Susanne Buder	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
Deutsche STI-Gesellschaft (federführend)	Dr. med. Heinrich Rasokat	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln
	Dr. med. Sven Schellberg	Allgemeinmedizin, Sexualmedizin	NOVO Praxis Berlin
Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung	Anika Biel	Urologie	ÄGGF e.V. Hamburg
	Andrea Mais (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Ärztin, Sexualpädagogik	ÄGGF e.V. Hamburg

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Berufsverband der deutschen Dermatologen	PD Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
Berufsverband des öffentlichen Gesundheitsdienstes	Dr. med. Caroline Schulte	Urologie	Gesundheitsamt, Fachdienst STI und sexuelle Gesundheit, Köln
	Dr. med. Katrin Baumhauer (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Gynäkologie	Gesundheitsamt, Fachdienst STI und sexuelle Gesundheit, Köln
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin	Dr. med. Michael Sabranski	Innere Medizin, Infektiologie	ICH MVZ Stadtmitte Hamburg
	Prof. Dr. med. Stefan Esser (Stellvertr. Mandatsträger)	Haut- und Geschlechtskrankheiten, Proktologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen
Deutsche Aidshilfe	Dr. med. Axel J. Schmidt MPH	Arzt, Epidemiologie	Deutsche Aidshilfe, Berlin
	Carlo Kantwerk (Stellvertr. Mandatsträger)	Projektkoordinator Checkpoints	Deutsche Aidshilfe, Berlin
Deutsche AIDS Gesellschaft	Prof. Dr. med. Stefan Esser	Haut- und Geschlechtskrankheiten, Proktologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen
	PD Dr. med. Christoph Boesecke (Stellvertr. Mandatsträger)	Innere Medizin, Infektiologie	Med. Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn
Deutsche Gesellschaft für Andrologie	Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn	Haut- und Geschlechtskrankheiten, SP Andrologie und Allergologie	Andrologicum München
	Dr. med. Ivan Hoffmann (Stellvertr. Mandatsträger)	Urologie, SP Andrologie	Kinderwunschzentrum Dr. Hoffmann
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	Prof. Dr. med. Sören Schubert	Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	Max von Pettenkofer-Institut, LMU München
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	Prof. Dr. med. Christoph Spinner	Innere Medizin, Infektiologie	Klinikum der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
	PD Dr. med. Markus Bickel (Stellvertr. Mandatsträger)	Innere Medizin, Infektiologie, HIV-Schwerpunkt	Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)
Leitlinienreport – Stand: September 2024

Med. Fachgesellschaft / Organisation	Mandatsträger*in	Fachrichtung	Institution
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Prof. Dr. med. Gerhard Anton Müller	Innere Medizin	Praxis im MEC Göttingen, zuvor: Georg-August-Universität Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	PD Dr. med. Udo Vester	Kinder- und Jugendmedizin, SP Nephrologie und Urologie	Kinderneurologie, Helios Klinikum Duisburg
	Dr. med. Friederike Weigel (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Kinder- und Jugendmedizin	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	PD Dr. med. Sebastian Schmidt	Kinder- und Jugendmedizin, Infektiologie	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Greifswald
Deutsche Gesellschaft für Urologie	PD Dr. med. Laila Schneidewind	Urologie	Universitätsklinik für Urologie Inselspital Bern, Schweiz
Kompetenznetz HIV/AIDS	Dr. med. Anja Potthoff	Haut- und Geschlechtskrankheiten	WIR -Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie	Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
PrEP.jetzt	Michael Burat	Patientenvertreter	PrEP Jetzt, Bückeberg
	Sven Lüke (Stellvertr. Mandatsträger)	Patientenvertreter	PrEP Jetzt, Lotte-Verse
Robert Koch-Institut	Dr. Klaus Jansen	Epidemiologie	RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen
	Dr. Dagmar Heuer (Stellvertr. Mandatsträgerin)	Infektionsbiologie	RKI, FG 19: Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger

Mit der hier gezeigten Zusammensetzung der Leitlinienkommission ist nach Einschätzung der Steuerungsgruppe, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Leitlinienkommission die interdisziplinäre Beteiligung aller relevanten Fachgesellschaften und Organisationen und somit Repräsentativität der Leitliniengruppe gewährleistet. Eine Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) wurde von Seiten der Fachgesellschaften aufgrund limitierter Ressourcen zur Mitarbeit an Leitlinien abgelehnt.

2.3 Ansichten und Wünsche der Patient*innenzielgruppe

Eine direkte Erfassung der Ansichten und Wünsche der Patient*innenzielgruppe gestaltete sich aus verschiedenen Gründen schwierig. Da es sich bei der Urethritis in der Regel um ein akutes Krankheitsbild handelt, das mit einer antibiotischen Therapie im Regelfall zufriedenstellend und rasch behandelt werden kann, existiert keine Patientenorganisation als spezifische Interessenvertretung für Patienten* mit Urethritis.

Es wurden daher die Deutsche Aidshilfe (DAH) und die Aktivist*innengruppe „PrEP.jetzt“ angefragt, Mandatsträger*innen zu benennen und so die Patientenperspektive in die Leitlinie einzubringen.

In der Auswahl von relevanten Effektivitäts-Endpunkten für die Erstellung der systematischen Reviews zu therapeutischen Fragestellungen wurden neben den laborchemischen und mikrobiologischen Parametern der Heilung (microbiological cure, laboratory cure) auch Patienten-berichtete Endpunkte priorisiert (cure by history, resolution of dysuria, resolution of discharge). Die Mandatsträger der DAH und von PrEP.jetzt wurden im Rahmen der Auftaktkonferenz während der Festlegung der Leitlinienfragen einschließlich der Outcomes explizit gebeten, die Perspektive der Patienten* bei der Auswahl von Endpunkten einzubringen.

3 Leitlinienentwicklung: Grundlagen der Methodik

Die folgenden Informationen dienen der Darstellung grundlegender Aspekte der Leitlinienentwicklung.

3.1 Stufenklassifikation, evidenz- und konsensbasierte Abschnitte

Die vorliegende Leitlinie wurde gemäß der methodischen Vorgaben des Regelwerks Leitlinien der AWMF für Evidenz-basierte (S3) Leitlinien entwickelt.¹⁷ Dies beinhaltet unter anderem eine systematische Recherche, Auswahl, Bewertung und Auswertung der Literatur und eine strukturierte Konsensfindung in Hinblick auf Statements und Empfehlungen dieser Leitlinie durch ein interdisziplinäres und für die Versorgungslandschaft repräsentatives Leitliniengremium mit offiziell nominierten Mandatsträger*innen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Es wurden nicht alle Leitlinienfragen evidenz-basiert beantwortet. Konsensbasierte Empfehlungen weichen von den oben genannten methodischen Aspekten insofern ab, als dass ihrer Beantwortung keine systematische Aufarbeitung der Literatur zugrunde liegt, sondern ausschließlich die strukturierte Konsensfindung durch das repräsentative Leitliniengremium. Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen und Statements in dieser Leitlinie sind entsprechend gekennzeichnet [Evidenz-basierte Empfehlungen: Kennzeichnung mit einer Evidenzstärke nach GRADE; Konsens-basierte Empfehlungen und Statements: Expert*innenkonsens (EK)].

3.2 Festlegung der Leitlinienfragen

Zur Festlegung der zu beantwortenden Leitlinienfragen wurde am 15.06.2022 eine Auftaktkonferenz unter Moderation durch PD Dr. med. Ricardo N. Werner (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater) durchgeführt. Diese diente u.a. dazu, die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche und –auswertung in der Leitlinienkommission zu diskutieren und konsensuell festzulegen. Bei der Festlegung einzuschließender klinisch relevanter Endpunkte wurde besonderes Augenmerk auf Pati-

ent*innen-relevante Endpunkte (z.B. Sistieren von Symptomen, unerwünschte Ereignisse) gelegt. Weitere Maßnahmen zur Berücksichtigung der Ansichten und Wünsche der Patient*innenzielgruppe sind in **Kapitel 2.3** (Ansichte und Wünsche der Patient*innenzielgruppe) beschrieben.

Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Leitlinienfragen findet sich in **Kapitel 1.4** (Leitlinienfragen).

3.3 Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Literatur

Eine detaillierte Darstellung der Methodik der systematischen Reviews und Metaanalysen findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Alle im Folgenden dargestellten Schritte der systematischen Recherche, Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur sowie die Datenextraktion aus eingeschlossenen Studien erfolgten durch zwei Wissenschaftler*innen (dEBM und RKI). Im Falle von Diskrepanzen erfolgt eine Diskussion und konsensuelle Entscheidungsfindung oder Involvierung einer weiteren Person.

Nach Festlegung der evidenzbasiert zu beantwortenden Leitlinienfragen erfolgten für die diagnostischen und die therapeutischen Fragestellungen systematische Recherchen zunächst nach dem Vorliegen aggregierter Evidenz (evidenzbasierte Leitlinien, systematische Reviews). Identifizierte Leitlinien/systematische Reviews wurden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung bewertet (Leitlinien: Leitlinienbewertungsinstrument AGREE-II,¹⁸ Domäne 3; systematische Reviews: AMSTAR 2 tool¹⁹). Je nach Vorliegen und Eignung aggregierter Evidenz erfolgten im nächsten Schritt systematische Update- oder de novo-Recherchen nach Primärstudien (Pubmed, Embase und Cochrane CENTRAL). Die Auswahl geeigneter Studien erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextscreening), die Datenextraktion anhand standardisierter Tabellen. Eine Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk of Bias-II tools von Cochrane²⁰ für RCTs bzw. ROBINS-I von Cochrane²¹ für nicht-randomisierte Studien. Diagnostic accuracy-Studien wurden mit der Checkliste QUADAS-2²² und Studien zur Schätzung der Erregerepidemiologie mit der Checkliste von Hoy et al.²³ bewertet. Soweit möglich und klinisch wie statistisch sinnvoll, erfolgte die Berechnung (gepoolter) Effektschätzer (Software: Review Manager, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014; und STATA Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

3.4 GRADE-Bewertungen für Evidenz-basierte Empfehlungen

Für den Evidenzbericht wurden die Vorgaben nach Cochrane²⁴ und GRADE^{25,26} berücksichtigt. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer²⁷ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, endpunktbezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias,²⁸ Präzision,²⁹ Konsistenz,³⁰ Direktheit,³¹ Publikationsbias³²). Um eine systematische und strukturierte Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen zu gewährleisten, wurden für die Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen GRADE Summary-of-Findings (SoF) Tabellen²⁵ verwendet.

Die GRADE-Bewertung reflektiert für jeden Vergleich von Interventionen und für jeden Endpunkt, für den Daten identifiziert wurden, das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer. Hierbei wird eine standardisierte Kennzeichnung und Symbolik verwendet, die einschließlich der damit verbundenen Interpretation in **Tabelle 3** gezeigt wird.

Tabelle 3: GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer und ihre Interpretation

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

3.5 Strukturierte Konsensfindung entlang standardisierter Empfehlungsgrade (GRADE)

Vor der Konsensuskonferenz wurden alle Mitglieder der repräsentativen Leitlinienkommission sowie der Steuerungsgruppe im Rahmen einer Online-Vorabstimmung gebeten, die Empfehlungsentwürfe zu begutachten und zu kommentieren. Dies erfolgte, um einerseits bereits vor der Konsensuskonferenz einen Anhalt für diskussionsträchtige Aspekte zu gewinnen, und um andererseits bereits vorab Kommentare und Alternativvorschläge zu sammeln.

Die Konsentierung von Empfehlungen erfolgt im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem Typ der US-Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Typ) am 18. und 19.01.2024 unter neutraler Moderation durch Prof. Dr. med. Alexander Nast (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater). Stimmberechtigt waren die Mitglieder der repräsentativen Leitlinienkommission. Einschränkungen des Stimmrechts erfolgten unter Berücksichtigung vorliegender Interessenkonflikte. Im Rahmen der strukturierten Konsensfindung erfolgte zunächst eine Darlegung der Evidenzlage inklusive epidemiologischer Aspekte sowie des Nutzens und Risikos der jeweiligen Interventionen und der Angabe des Vertrauens in die Effektschätzer (GRADE-Bewertung). Zudem wurden die vorbereiteten Empfehlungen und die im Rahmen der Vorabstimmung erhobenen Alternativvorschläge mitsamt der jeweiligen Rationale vorgestellt. Die Empfehlungsentwürfe wurden diskutiert und kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Nach Reihendiskussion, Vorabstimmung und Diskussion erfolgt die endgültige Abstimmung. Für alle zu konsentierenden Empfehlungen wurde ein starker Konsens (>95%) angestrebt; bei fehlendem Konsens erfolgt eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation.

Tabelle 4 zeigt die Festlegungen für die Konsensstärke nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks.

Tabelle 4: Angabe der Konsensstärke (nach AWMF-Regelwerk¹⁷)

Kategorisierung	Zustimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmenden
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmenden
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmenden

Die Graduierung der Empfehlungen orientierte sich an den Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe^{33,34} und des AWMF-Regelwerks.¹⁷ Es wurde eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsgrade verwendet. **Tabelle 5** zeigt die in dieser Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade und die jeweilige Implikation der Wahl eines Empfehlungsgrades. Die Determinierung der Empfehlungsstärke orientierte sich am Verhältnis der zu erwartenden Nutzen und Risiken einer therapeutischen oder diagnostischen Strategie, dem Vertrauen in die aus der systematischen Evidenzbearbeitung abgeleiteten Effekte und der Variabilität von Werten und Präferenzen auf Seiten der Patienten. Des Weiteren wurden gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt.^{26,35}

Tabelle 5: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE³⁴ und AWMF-Regelwerk¹⁷

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	Zur Zeit 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.

3.6 Externe Begutachtung und strukturierte Bearbeitung der Kommentare

Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung und interner Begutachtung durch die gesamte Leitlinienkommission erfolgte eine externe Begutachtung der Leitlinie.

Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, Organisationen und Interessengruppen für einen Zeitraum von einem Monat (01.08.2024 – 01.09.2024) zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers).

Die Konsultationsfassung der Leitliniendokumente war vom 01.08.2024 bis zum 01.09.2024 über die Website der dEBM auch öffentlich zugänglich und durch alle Interessierten kommentierbar (öffentliche Konsultationsphase). Die federführenden Fachgesellschaften luden alle Mitglieder zur Teilnahme an der Konsultation und Kommentierung der Leitlinie ein (Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Post im Mitgliederbereich der DDG-Website; Deutsche STI-Gesellschaft: Versendung der Einladung über den Mitgliederverteiler).

Darüber hinaus wurde die Konsultationsfassung vom 07.08.2024 bis 01.09.2024 zur Kommentierung auf den Seiten der AWMF zur Verfügung gestellt und die Konsultation im Newsfeed der AWMF (Leitlinien-News) öffentlich zugänglich beworben.

Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Leitlinienkoordination und Steuerungsgruppe gesichtet und anschließend je nach Relevanz in der gesamten Leitlinienkommission diskutiert. Der Umgang mit Kommentaren ist im Anhang des Leitlinienreports transparent dargestellt (siehe **Kapitel 7**).

Die Leitlinie wurde in ihrer finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

3.7 Pilotierung

Die Mitglieder der Leitlinienkommission und der Steuerungsgruppe wurden gebeten, die Leitlinienempfehlungen während der externen Konsultation in ihrer täglichen Praxis zu pilotieren. Dies diente der Identifikation von Widersprüchen und Unstimmigkeiten sowie der Prüfung der Umsetzbarkeit der Empfehlungen. Anmerkungen, die sich aus der Pilotierung der Leitlinie ergaben wurden gesammelt und zusammen mit den Kommentaren aus der externen Begutachtung / Konsultation bearbeitet (s.o.).

3.8 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

Eine jährliche Prüfung der Aktualität der Leitlinienempfehlungen durch die Steuerungsgruppe ist angestrebt. Hierbei sind zunächst keine systematischen Updaterecherchen geplant, sondern eine strukturierte Befragung der Steuerungsgruppe zu den diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen.

Die letzte Überprüfung der Leitlinie erfolgte am 01.10.2024. Die Leitlinie ist somit gültig bis maximal zum 30.09.2029. Ansprechpartner für etwaige Unstimmigkeiten oder zu überprüfende Aspekte ist Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner (debm01@charite.de).

4 Verbreitung und Implementierung

4.1 Leitlinienversionen und Publikationen

Die Leitlinieninhalte und -empfehlungen werden in verschiedenen Formaten und Zusammenhängen publiziert, um eine möglichst breite und niedrigschwellige Implementierung der Empfehlungen in der deutschen Versorgungslandschaft zu erreichen.

Die auf den Seiten der AWMF zu publizierenden Leitliniendokumente umfassen u.a. (a) eine **Langfassung** mit umfassenden erklärenden Hintergrundtexten, (b) eine übersichtliche **Kurzfassung**, die ausschließlich die wichtigsten praxisrelevanten Empfehlungen enthält und (c) einen entlang der Empfehlungen entwickelten, konsentierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmus (**Flowchart**), der das Management von Patienten mit Urethritis übersichtlich darstellt.

Maßnahmen zur Implementierung der Leitlinienempfehlungen in die Versorgungslandschaft werden darüber hinaus durch die beteiligten Fachgesellschaften aktiv befördert. Von Seiten der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) sind die folgenden Implementierungsmaßnahmen vorgesehen:

- Publikationsfassung im Fachorgan der DDG für eine fachärztliche Leser*innenschaft (Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, JDDG)
- Versendung einer Powerpoint-Präsentation mit einer Zusammenfassung der wichtigen Leitlinienempfehlungen über den Verteiler der DDG für die Leitlinienbeauftragten der Kliniken
- Publikation einer Zusammenfassung der wichtigen Leitlinienempfehlungen auf „JuDerm“, um insbesondere Ärzt*innen in Weiterbildung zu adressieren

Darüber hinaus erfolgt eine Vorstellung der Leitlinieninhalte auf Kongressen und Tagungen der DDG und der Deutschen STI-Gesellschaft.

4.2 Förderliche und hinderliche Faktoren

Im Rahmen der Konsensuskonferenz erfolgte eine Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie. Es wurden mehrere hinderliche Faktoren identifiziert und mögliche Ansätze, um diese zu adressieren, diskutiert. Eine Übersicht findet sich in **Tabelle 6**.

Tabelle 6: Hinderliche Faktoren zur Umsetzung der Leitlinienempfehlungen und Lösungsansätze

Hinderlicher Faktor	Ansätze zur Lösung
Schnittstellenproblematik, unterschiedliche Versorgungssettings	
Kooperation von Kliniken und Praxen mit STI-Test- und Beratungsstellen in öffentlicher und in freigemeinnütziger Trägerschaft	Regionale Versorgungsnetze und Zusammenhänge erfordern Kommunikation und Interaktion der Akteur*innen – die Leitlinie kann helfen, eine Kommunikationsgrundlage (notwendige / sinnvolle Diagnostik und Therapie) zu schaffen.
Umsetzung der Diagnostik in Rettungsstellen / Notfallambulanzen	Das Flowchart fördert die Implementierung sinnvoller Diagnostik im akutmedizinischen Setting
Eingeschränkte Möglichkeit in den Gesundheitsämtern, intravenös zu behandeln (Ceftriaxon)	Aus Sicht der Leitlinienkommission wichtig, die Behandlung mit Ceftriaxon i.v. nicht durch Cefixim p.o. zu ersetzen, da kein adäquater Ersatz. Evidenzbasierte Daten der Leitlinie liefern hierfür eine sinnvolle Argumentationsgrundlage.
Verfügbarkeit und Kosten der Diagnostik	
Mangelnde Verfügbarkeit der molekulardiagnostischen Resistenztestung bei <i>Mycoplasma genitalium</i> (und <i>Neisseria gonorrhoeae</i>) in Deutschland	Wenn sich aus den Leitlinienempfehlungen ein Bedarf ergibt, wird sich im Lauf der Zeit möglicherweise auch das Angebot in der labormedizinischen Versorgungslandschaft ändern.

Testung auf L1-L3 – Serovare bei persistierender Chlamydien-Urethritis	Siehe oben.
Abrechenbarkeit der umfassenden STI-Diagnostik im Praxissetting	Es wurden Hinweise zur Kodierung bei Verdacht auf Infektionskrankheiten im Hintergrundtext zur entsprechenden Empfehlung ergänzt.

4.3 Forschungsfragen

Die systematische Aufarbeitung der Literatur zu den Leitlinienfragen ermöglichte in der Diskussion mit der Leitlinienkommission die Identifikation offener Forschungsfragen. Diese werden im Anhang des vorliegenden Leitlinienreports benannt (siehe **Kapitel 7, Anhang A: Forschungslücken und Forschungsfragen zum „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“**). Die Forschungsfragen wurden von der Methodengruppe gemeinsam mit der Steuerungsgruppe ausgearbeitet.

4.4 Lernziele

Es wurden zudem in einer Arbeitsgruppe der Leitlinienkommission Lernziele für die Urethritis definiert. Diese können bei einer Überarbeitung des Curriculum im Medizinstudium oder für andere Gesundheitsberufe Anwendung finden. Eine detaillierte Darstellung der Lernziele findet sich im Anhang (siehe **Kapitel 8, Anhang B: Forschungslücken und Forschungsfragen zum „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“**). Es wurden insgesamt 12 einzelne Lernziele definiert, die den Bereichen der Klinik, Erregerepidemiologie, Diagnostik, Therapie sowie Beratung und Nachsorge zuzuordnen sind. Es erfolgte eine Weiterleitung der Lernziele an das Sekretariat des Medizinischen Fakultätentags (MFT), der die schrittweise Überarbeitung des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin (NKLM) 2.0 koordiniert.

5 Finanzierung und Management von Interessenkonflikten

5.1 Finanzierung der Leitlinienentwicklung, redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Förderbekanntmachungen Versorgungsforschung und medizinische Leitlinien vom 12. Oktober 2020, unter dem Projekttitel S3-Leitlinie Management der Urethritis bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen, Akronym: S3-MUM. Konsortialführung war die Division of Evidence-Based Medicine (dEBM) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsteller: PD Dr. med. Ricardo Niklas Werner). Die Antragstellung erfolgte gemeinsam mit den Konsortialpartnern Robert Koch-Institut (RKI, Antragsteller: Dr. phil Klaus Jansen) und der Deutschen STI Gesellschaft (DSTIG, Antragsteller: Prof. Dr. med. Norbert H. Brockmeyer).

Die Entwicklung der Leitlinieninhalte erfolgte unabhängig von der Finanzierung; der Innovationsausschuss des G-BA hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie genommen.

5.2 Management von Interessenkonflikten

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte entlang der Vorgaben der AWMF.¹⁷ In diesem Zusammenhang wurden die Interessen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten vor Durchführung der Auftaktkonferenz erhoben und vor Durchführung der Konsensuskonferenz aktualisiert (AWMF-Portal Interessenerklärung Online). Die einzelnen Erklärungen der Interessen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten finden sich im **Anhang** (siehe **Kapitel 9**).

Die Bewertung und das Management der Interessenkonflikte erfolgte durch die Methodengruppe der Leitlinie. Zunächst wurde für alle angegebenen Interessen geprüft, ob ein Themenbezug zur Leitlinie besteht (z.B. Angabe eines finanziellen Interesses durch ein pharmazeutisches Unternehmen, das ein Produkt mit Relevanz für die zu diskutierenden Empfehlungen der Leitlinie herstellt). Der Themenbezug wurde für drei voneinander abzugrenzende Abschnitte der Leitlinie untersucht: (1) Diagnostik der Urethritis, (2) Therapie der Urethritis, (3) Beratung und Nachsorge von Patienten* mit Urethritis. Eine Übersicht über die in den Interessenerklärungen angegebenen kommerziellen Unternehmen und die jeweilige Bewertung in Hinblick auf einen Themenbezug zur Leitlinie findet sich in **Tabelle 7**.

Tabelle 7: In den Interessenerklärungen genannte kommerzielle Unternehmen und die Bewertung ihres Themenbezugs für die vorliegende Leitlinie

Unternehmen	Produkte mit Relevanz für Urethritis	Betrifft Themengebiete der Leitlinie
Abbvie	Keine	Keine
Alexion	Keine	Keine
Apeiron	Keine	Keine
Apophega	Keine	Keine
AstraZeneca	Zoliflodacin → aufgrund bisher keiner Zulassung und aktuell keiner Empfehlung in der Leitlinie bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Therapie
BBRaun	Keine	Keine
Becton Dickinson	Multiplex PCR	Diagnostik
Beiersdorf	Keine	Keine
BioMérieux	Diagnostik Mykoplasma genitalium und multiresistente Bakterien → aufgrund multipler Hersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Diagnostik
Biotest	Keine	Keine
BMS	Keine	Keine
Boehringer Ingelheim	Keine	Keine
Bruker / Daltronic	Keine	Keine
Celgene	Keine	Keine
Chiesi	Keine	Keine
Coloplast	Keine	Keine
Desitin	Keine	Keine
Dr. Pflieger	Keine	Keine

Unternehmen	Produkte mit Relevanz für Urethritis	Betrifft Themengebiete der Leitlinie
Ferring	Keine	Keine
Formicon	Keine	Keine
Galapagos Pharma	Keine	Keine
Gedeon Richter	Keine	Keine
Gilead	Truvada → aufgrund multipler Generikahersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Beratung und Nachsorge
GSK	Cervarix, Twinrix	Beratung und Nachsorge
Heidelberg Immunotherapeutics	HDIT101, Arzneimittel gegen HSV-1/2	Beratung und Nachsorge
InfectoPharm	Erythromycin-Estolat, Cefixim-Saft → aufgrund multipler Generikahersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Therapie
Ipsen	Keine	Keine
Janssen, Janssen-Cilag / Johnson&Johnson	Vakzine und Therapie für E. coli → aufgrund mangelnder Relevanz von E. coli bei Urethritiden keine Wertung als COI	Keine
Jenapharm	Keine	Keine
Lenhart Kosmetik	Keine	Keine
Leo Pharma	Keine	Keine
Lilly	Keine	Keine
Milupa	Keine	Keine
Moderna	Keine	Keine
Molecular Partners	Keine	Keine
MSD	Gardasil-9	Beratung und Nachsorge
Mylan	Emtricitabin/Tenofovir disoproxil → aufgrund multipler Generikahersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Beratung und Nachsorge
Novartis	Moxifloxacin → aufgrund multipler Generikahersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Therapie
Pfizer	Azithromycin → aufgrund multipler Generikahersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Therapie
Protagon Protein Service GmbH	Keine	Keine

Unternehmen	Produkte mit Relevanz für Urethritis	Betrifft Themengebiete der Leitlinie
Roche	Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae PCR→ aufgrund multipler Hersteller bedingte Relevanz bei der Bewertung als COI	Diagnostik
Sanofi	Keine	Keine
SOBI	Keine	Keine
Vertex Pharmaceuticals	Keine	Keine
Vifor Pharma	Keine	Keine
ViiV	Keine	Keine

Im nächsten Schritt erfolgte eine Bewertung der Relevanz von Interessen mit Themenbezug zur Leitlinie. Hierzu wurden die in **Tabelle 8** gezeigten Bewertungsregeln angewandt. Berater*innen- und Gutachter*innentätigkeiten und die Mitarbeit im medizinischen Beirat / Advisory Board wurden in Abhängigkeit von der Höhe der finanziellen Honorierung als moderat oder gravierend gewertet. Bezahlte Vortrags- und Schulungstätigkeiten sowie Autor*innenschaften wurden in Abhängigkeit von der Höhe der finanziellen Honorierung als gering oder moderat gewertet. Forschungsgelder in institutioneller Verwaltung wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet; Forschungsgelder für die eigene Praxis oder mit persönlicher Honorierung als moderat. Eigentümer*inneninteressen wurden unabhängig von der Höhe als gravierende Interessenkonflikte gewertet. Die Angaben der Höhe der finanziellen Honorierung beziehen sich auf Angaben pro Jahr (wenn als solche deklariert) oder auf den Durchschnitt pro Jahr (bei Angabe einer Gesamtsumme für den abgefragten Zeitraum von drei Jahren).

Tabelle 8: Regeln zur Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug

	Keine COI	Geringe COI	Moderate COI	Hohe COI
Berater- / Gutachter-tätigkeit	-	-	Persönliche Honorare ≤ 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt)	Persönliche Honorare > 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt)
Mitarbeit in medizinischem Beirat / Ad-Board	-	-		
Bezahlte Vortrags-/Schulungstätigkeit	-	Persönliche Honorare ≤ 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt)	Persönliche Honorare > 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt)	-
Bezahlte Autoren-schaft	-			-
Forschungsvorhaben / Studien	-	Forschungsmittel für die Klinik / Institution	Forschungsmittel für die eigene Praxis / persönliche Honorierung	-
Eigentümerinteressen	-	-	-	Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe

Im letzten Schritt des Managements von Interessenkonflikten wurden die Konsequenzen aus der vorigen Bewertung der Relevanz von sekundären Interessen mit Themenbezug zur Leitlinie ermittelt. Entlang der Vorgaben der AWMF kam es bei geringen Interessenkonflikten zur Limitierung von Leitungsfunktionen (z.B. klinische oder methodische Koordination, Leitung von thematisch relevanten Arbeitsgruppen, Moderation der Auftakt- und Konsensuskonferenz), bei moderaten Interessenkonflikten zusätzlich zum Ausschluss von der Abstimmung thematisch relevanter Empfehlungen und bei gravierenden Interessenkonflikten zusätzlich zum Ausschluss von der Entwurfserstellung und Beratung bei thematisch relevanten Empfehlungen und Leitlinienabschnitten.¹⁷ Eine Übersicht über die Konsequenzen aus der Bewertung der Relevanz von sekundären Interessen / Interessenkonflikten findet sich in **Tabelle 9**.

Tabelle 9: Konsequenzen aus der Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug zur Leitlinie

Relevanz	Konsequenz
Keine COI	Keine
Geringe COI	Keine Leitungsfunktionen (Koordination, AG-Leitung, Moderation)
Moderate COI	+ themenbezogene Stimmenthaltung im Konsensusverfahren
Hohe COI	+ themenbezogen keine Mitarbeit in betreffenden AGs

Eine Übersicht über die Interessenkonflikte in der Leitliniengruppe und ihre Relevanz für die Themengebiete der Leitlinie findet sich in **Tabelle 10**.

Tabelle 10: Übersicht über die Interessenkonflikte der Leitliniengruppe und ihre Relevanz

Themengebiet	Keine COI	Geringe COI	Moderate COI	Hohe COI
Diagnostik	Baumhauer, Biel, Bickel, Boesecke, Bremer, Brockmeyer, Buder, Esser, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Potthoff, Sabranski, Schellberg, Schmidt A, Schmidt S, Schneidewind, Schubert, Schulte, Spornraft-Ragaller, Sunderkötter, Vester, Weigel, Werner	Rasokat, Spinner	-	-
Therapie	Baumhauer, Biel, Bickel, Boesecke, Bremer, Brockmeyer, Buder, Esser, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Potthoff, Rasokat, Sabranski, Schmidt A, Schneidewind, Schubert, Schulte, Vester, Weigel, Werner	Schellberg, Schmidt S, Sunderkötter, Spinner, Spornraft-Ragaller	-	-
Beratung und Nachsorge	Baumhauer, Biel, Bremer, Brockmeyer, Buder, Heuer, Hoffmann, Jansen, Kantwerk, Köhn, Lüke, Mais, Müller, Rasokat, Schmidt A, Schmidt S, Schubert, Schulte, Spornraft-Ragaller, Sunderkötter, Vester, Weigel, Werner	Bickel	Boesecke, Esser, Potthoff, Sabranski, Schellberg, Schneidewind, Spinner	

COI-Erklärung fehlend: Burat (nicht an Konsensuskonferenz teilgenommen)

Die Mehrheit der Leitliniengruppe war frei von Interessenkonflikten, insgesamt zeigte sich eine heterogene Zusammensetzung und die festgelegten Konsequenzen aus Interessenkonflikten konnten umgesetzt werden. In den Themengebieten „Diagnostik“ und „Therapie“ lagen ausschließlich als gering bewertete Interessenkonflikte vor, so dass in diesen Themengebieten keine Enthaltungen im Rahmen der Konsentierung von Empfehlungen erforderlich waren. Im Themengebiet „Beratung und Nachsorge“ lagen bei sieben Personen moderate Interessenkonflikte vor, die sich einerseits auf die HPV-Impfung und andererseits auf die HIV-Präexpositionsprophylaxe beziehen. Eine Enthaltung bei der Konsentierung war für Personen mit moderaten COI im Themengebiet „Beratung und Nachsorge“ somit erforderlich bei allen Empfehlungen, die eine Beratung zur Prävention von HIV und anderen sexuell übertragbaren Infektionen beinhalten. In Zusammenschau der angegebenen Interessen und der festgelegten Konsequenzen aus Interessenkonflikten wurde die Leitliniengruppe als handlungsfähig gewertet.

6 Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe (AWMF-Register Nr. 059/004). Accessed 22.10.2020, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf
2. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Infektionen mit Chlamydia trachomatis (AWMF-Register Nr. 059/005). Accessed 22.10.2020, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf
3. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Angemeldetes Leitlinienvorhaben: S2k-Leitlinie Mykoplasmen, Ureaplasmen (AWMF-Register Nr. 059/007). Accessed 22.10.2020, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/059-007.html>
4. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon J-AR. Gonorrhoea. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019/11/21 2019;5(1):79. doi:10.1038/s41572-019-0128-6
5. Buder S. [Urethritis-spectrum of pathogens, diagnostics and treatment]. *Dermatologie (Heidelb)*. Oct 17 2023;Urethritis – Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie. doi:10.1007/s00105-023-05230-6
6. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, et al. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. *BMC Infect Dis*. Dec 3 2018;18doi:10.1186/s12879-018-3528-4
7. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. *N Engl J Med*. Jun 23 2016;374(25):2504-6. doi:10.1056/NEJMc1512757
8. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Euro Surveill*. Jul 2018;23(27)doi:10.2807/1560-7917.Es.2018.23.27.1800323
9. Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. Mycoplasma genitalium Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. *J Clin Microbiol*. Sep 2016;54(9):2278-2283. doi:10.1128/Jcm.01053-16
10. Hart T, Tang WY, Mansoor SAB, Chio MTW, Barkham T. Mycoplasma genitalium in Singapore is associated with Chlamydia trachomatis infection and displays high macrolide and Fluoroquinolone resistance rates. *BMC Infect Dis*. Apr 28 2020;20(1)doi:10.1186/s12879-020-05019-1
11. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, et al. The Efficacy of Azithromycin for the Treatment of Genital Mycoplasma genitalium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2015;61(9):1389-1399. doi:10.1093/cid/civ644
12. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating Mycoplasma genitalium infection. *Int J STD AIDS*. Oct 2017;28(11):1106-1114. doi:10.1177/0956462416688562
13. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Glob Antimicrob Re*. Sep 2019;18:118-121. doi:10.1016/j.jgar.2019.06.015
14. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). Accessed 27.11.2020, <https://www.bashhguidelines.org/media/1198/mg-2018.pdf>
15. Horner P, Ingle SM, Garrett F, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. Feb 2018;94(1):14-20. doi:10.1136/sextrans-2016-053060

16. Unemo M, Endre KMA, Moi H. Five-day Azithromycin Treatment Regimen for Mycoplasma genitalium Infection Also Effectively Eradicates Chlamydia trachomatis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(6):730-732. doi:10.2340/00015555-2108
17. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regelwerk Leitlinien, Version 2.1 vom 05.09.2023. Accessed 25.10.2023, <https://www.awmf.org/regelwerk/>
18. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* Dec 2010;63(12):1308-1311. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.001
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj-Brit Med J.* Sep 21 2017;358doi:10.1136/bmj.j4008
20. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj-Brit Med J.* Aug 28 2019;366doi:10.1136/bmj.l4898
21. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* Oct 12 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* Oct 18 2011;155(8):529-36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
23. Hoy D, Brooks P, Woolf A, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* Sep 2012;65(9):934-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.11.014
24. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Accessed 27.11.2020, www.training.cochrane.org/handbook
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
26. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Accessed 03.09.2019, <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
27. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):401-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):407-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1283-93. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1294-302. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1303-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
32. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1277-82. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
33. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* Jul 2013;66(7):719-25. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
34. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid*

- Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003
35. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* Jul 2013;66(7):726-35. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003

7 Anhang A: Forschungslücken und Forschungsfragen zum „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“

Im vorliegenden Dokument werden Hinweise der Methodengruppe und Leitlinienkommission der S3-Leitlinie „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr.: 013-099) auf Forschungslücken und Forschungsfragen in Bezug auf das Management des syndromorientierten Krankheitsbilds der penilen Urethritis dargestellt.

Bei der penilen Urethritis handelt es sich um eine häufige Erkrankung, die meist durch sexuell übertragene Bakterien verursacht wird. Zu den wichtigsten Auslösern gehören *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Neisseria (N.) gonorrhoeae* und *Mykoplasma (M.) genitalium*. Die Unterscheidung der Erreger und der Ausschluss von Koinfektionen alleine aufgrund klinischer Merkmale ist nicht sicher möglich; in der praktischen Versorgungssituation wird jedoch oftmals, noch vor Erhalt eines Erregernachweises, eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet.

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz und der strukturierten Erarbeitung von Empfehlungen offenbaren sich klinisch relevante Fragestellungen, die innerhalb der interdisziplinären Leitlinienkommission aufgrund unterschiedlicher Einschätzungen bei einer unzureichenden Evidenzgrundlage zu Diskussionen führen. Daher eignet sich eine evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie nicht nur als Instrument der Qualitätssicherung, sondern der Prozess ihrer Entwicklung auch zur Identifikation und Bewertung klinisch relevanter Forschungsfragen. Diese können Grundlage für die Planung wissenschaftlicher Folgeprojekte und bundesweiter Forschungsnetzwerke sein.

7.1 Erregerepidemiologie

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und –aufarbeitung zur Prävalenz und Koprävalenz verschiedener sexuell übertragener Erreger von Urethritiden in verschiedenen anamnestisch, klinisch und labordiagnostisch definierten männlichen* Populationen konnte eine erhebliche Anzahl an Studien identifiziert werden, die für die zu beantwortenden Fragestellungen relevante Daten berichteten.

Die im Rahmen dieser systematischen Reviews generierten Prävalenzschätzer lassen sich jedoch nur bedingt auf die Situation von Männern* mit Symptomen einer Urethritis in Deutschland übertragen. Aufgrund des Fehlens ausreichender Studiendaten zu verschiedenen Subpopulationen lassen sich insbesondere nur unzureichende Schlussfolgerungen für die Erregerprävalenz bei Männern* unterschiedlicher Subpopulationen treffen – dies betrifft z.B. Männer, die als Sexworker tätig sind; Personen mit Neophallus/Neopenis; Männer mit nicht HIV-assoziiertes Immundefizienz; Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) unter HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) oder mit bekannter HIV-Infektion.

Auch aufgrund der überwiegenden GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer als „sehr gering“ oder „gering“ verbleiben nahezu alle dem epidemiologischen Review zugrundeliegenden Leitlinienfragen als offene Forschungsfragen. Limitation der meisten identifizierten Studiendaten ergaben sich zumeist aus einer eingeschränkten Repräsentativität der eingeschlossenen Stichproben.

Wünschenswert wäre eine für den deutschen Versorgungskontext bevölkerungsrepräsentative Erhebung der **urethralen Erregerepidemiologie** einschließlich **urethraler Koinfektionen**, der **Koinfektionen anderer Lokalisationen** (anorektal, oropharyngeal) und **sonstiger Koinfektionen** (z.B. neu diagnostizierte Syphilis, HIV-Infektion, Hepatitis B/C) für verschiedene Subgruppen von Männern* mit Symptomen einer Urethritis (z.B. heterosexuelle Männer*, MSM, Männer* mit HIV, Männer* mit Immundefizienz, Sexworker*, Männer* mit Neophallus/Neopenis).

Forschungsfrage Erregerepidemiologie	Populationen	Outcomes: Prävalenz von...	
Wie ist die Prävalenz urethraler Erreger einschließlich urethraler Koinfektionen, Koinfektionen anderer Lokalisationen und sonstiger Koinfektionen bei verschiedene Subgruppen von Männern* mit Symptomen einer Urethritis in Deutschland?	Heterosexuelle Männer	... mit Symptomen einer Urethritis (z.B. Dysurie, peniler Ausfluss) in Deutschland	... klassischen Urethritis-Erregern (<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i>)
	Männer, die Sex mit Männern haben (MSM)		... seltenen Urethritis-Erregern ¹
	Männer, die PrEP nutzen und Männer mit HIV		... Resistenzprofilen (<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i>)
	Männer mit anderweitig bedingter Immundefizienz		... fehlendem Erregernachweises
	Männer mit Neophallus / Neopenis		... urethralen Koinfektionen bei Nachweis spezifischer urethraler Erreger
	Sexworker		... Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen (z.B. rektal, pharyngeal)
	Personen nach Auslandsaufenthalt		... sonstigen sexuell übertragenen Koinfektionen, z.B. HIV, Syphilis, Hepatitis B / C

¹ Zu den seltenen Erregern gehören z.B.: *C. trachomatis* (Serovare L1-L3), *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, Klebsiellen, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

7.2 Diagnostische Fragestellungen

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -aufarbeitung wurden zahlreiche Studien identifiziert, die relevante Daten für die zu beantwortenden diagnostischen Fragestellungen lieferten. Die meisten Schätzer der diagnostischen Genauigkeit wurden mit einem moderaten oder niedrigen Vertrauen bewertet. Es ist anzunehmen, dass die wahren Werte teilweise deutlich von den berechneten Schätzern der Sensitivität und Spezifität der untersuchten diagnostischen Verfahren abweichen.

Zur Frage nach der **klinischen Beurteilung von urethralem Ausfluss** und deren diagnostischer Bedeutung zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis (GU und NGU) konnte nur eine Studie identifiziert werden, die diese Fragestellung im für diese Leitlinie relevanten Patientenkollektiv untersuchte. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen und der klinischen Praxis ist davon auszugehen, dass im klinischen Alltag regelhaft eine klinische Verdachtsdiagnose (GU vs. NGU) anhand der Qualität des Ausflusses gestellt und eine entsprechende empirische Therapie eingeleitet wird. Im Sinne des Antibiotic Stewardships ist es von zentraler Bedeutung, die Testgüte der klinischen Beurteilung des urethralen Ausflusses einordnen zu können. Neben der identifizierten Studie sind hierzu weitere klinische Studien erforderlich, auch um die Sensitivität und Spezifität der klinischen Evaluation von Urethralausfluss im Setting der praktischen Versorgung zu evaluieren.

Forschungsfrage Diagnostik, Beispiel	Population	Testintervention	Kontrollintervention (Goldstandard)	Outcomes
Wie ist die Sensitivität und Spezifität der klinischen Beurteilung des urethralen Ausflusses zur Unterscheidung der gonorrhöischen und der nicht gonorrhöischen Urethritis bei Männern mit urethralem Ausfluss?	Männer* mit urethralem Ausfluss in verschiedenen Versorgungssettings in Deutschland (z.B. hausärztliche Praxis, HIV-Schwerpunktpraxis, dermatovenerologische Praxis)	Klinische Inspektion des Ausflusses (purulent versus non-purulent; oder purulent versus mucopurulent versus mukös)	Nukleinsäureamplifikationstestung (z.B. PCR) von einem urethralen Abstrich oder Erstrahlurin auf <i>N. gonorrhoeae</i>	Diagnostische Gütekriterien der klinischen Inspektion der Qualität des Ausflusses zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis

Die **mikroskopische Diagnostik von urethralem Ausfluss** zum Nachweis von intrazellulären Diplokokken und damit zum Nachweis einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* erscheint gemäß der für diese Leitlinie durchgeführten Metaanalyse ein wertvolles und schnell verfügbares diagnostisches Tool zu sein. In der Konsensuskonferenz zu dieser Leitlinie hat das Team aus Expertinnen und Experten die Vermutung geäußert, dass diese Methode in der klinischen Praxis dennoch selten Anwendung findet. Als Grund dafür wurde der zeitliche Aufwand für die Schulung des Personals sowie der zeitliche Mehraufwand bei der mikroskopischen Diagnostik während des klinischen Alltags beschrieben. Studien zur Versorgungsforschung diesbezüglich fehlen aktuell. Es wäre in diesem Kontext relevant, die Umsetzbarkeit der mikroskopischen Ausflussdiagnostik im Praxissetting zu untersuchen.

Forschungsfrage Diagnostik, Beispiel	Population	Testintervention	Kontrollintervention (Goldstandard)	Outcomes
Wie ist die Sensitivität und Spezifität der mikroskopischen Beurteilung des urethralen Ausflusses (differenziert nach Methylenblau- bzw. Gramfärbung)?	Männer* mit urethralem Ausfluss im haus- und fachärztlichen ambulanten Versorgungssetting in Deutschland (z.B. hausärztliche Praxis, HIV-Schwerpunktpraxis, dermatovenerologische Praxis)	Mikroskopische Evaluation von Harnröhrenausfluss nach Färbung mit Methylenblau bzw. nach Gram (Vorliegen intraleukozytärer Diplokokken?)	Nukleinsäureamplifikationstestung (z.B. PCR) von einem urethralen Abstrich oder Erststrahlurin auf <i>N. gonorrhoeae</i>	Diagnostische Gütekriterien der mikroskopischen Untersuchung des Ausflusses zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis
Wie gut lässt sich die mikroskopische Evaluation von urethralem Ausfluss in die klinische Versorgung integrieren und wie groß ist ihr Nutzen unter Alltagsbedingungen?				Untersucher-Abhängigkeit (Übung, Training, Reliabilität) Zeitaufwand, praktische Integrierbarkeit und Durchführbarkeit

Die Studienlage zur klinischen Relevanz von **molekulargenetischen Resistenzmarkern** bei *M. genitalium* ist unzureichend. In Hinblick auf die klinische Relevanz von molekulargenetischen Resistenzmarkern bei *M. genitalium* sind weitere Studien erforderlich. Für *N. gonorrhoeae* ist die Verfügbarkeit von relevanten molekulargenetischen Testungen auf Resistenzmarker noch unzureichend.

Zur **Point-of-Care Diagnostik** von urethralen Pathogenen wurden zu wenige Studien identifiziert, um sinnvolle Aussage zu treffen. Verfahren, die in Studien untersucht wurden, waren zudem zu heterogen, um sie sinnvoll miteinander vergleichen zu können. Unserer Suche nach Studien zugrunde liegende Einschlusskriterien für die untersuchte Intervention waren die Verfügbarkeit von Ergebnissen innerhalb von maximal 30 Minuten, die Durchführbarkeit durch Laien und eine auf der Detektion von Antigenen basierte Technik. Schnell verfügbare Nukleinsäureamplifikationstestverfahren wurden im Rahmen anderer Leitlinienfragen untersucht. Sollten Point-of-Care Tests zur Diagnostik auf urethrale Erreger wie *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium* verfügbar werden, ist es von Bedeutung, die Testgenauigkeiten früh und transparent zu evaluieren.

Als offene Forschungsfragen verbleiben aufgrund der überwiegenden GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer als „moderat“ oder „gering“ nahezu alle dem diagnostischen Review zugrundeliegenden Leitlinienfragen.

7.3 Therapie

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -aufarbeitung wurden zahlreiche Studien identifiziert, die relevante Daten für die hier zu beantwortenden therapeutischen Leitlinienfragen lieferten. Für nahezu alle relevanten Teilaspekte konnten relevante Daten identifiziert werden. Basierend auf einer systematischen Beurteilung des Verzerrungsrisikos, der Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien sowie der Präzision und Direktheit der berechneten Effektschätzer wurde das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer bewertet. Die meisten Effektschätzer wurden mit einem moderaten oder niedrigen Vertrauen bewertet. Es ist anzunehmen, dass die wahren Werte teilweise deutlich von den berechneten Effektschätzern abweichen.

Es zeigten sich in Abhängigkeit vom Erregernachweis erheblich voneinander abweichende Situationen in Hinblick auf die Verfügbarkeit von Daten aus hochwertigen Studien. Während etwa zur Behandlung von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* multiple randomisierte kontrollierte Studien verfügbar waren, wurden zur Behandlung urethraler Infektionen mit *Mykoplasma genitalium* ausschließlich Kohortenstudien, überwiegend ohne direkte Vergleichsgruppe, identifiziert. Die unterschiedliche Studienlage spiegelt sich sowohl in den jeweiligen GRADE-Bewertungen der Effektschätzer als auch in den Empfehlungsstärken der auf Basis der systematischen Reviews ausgesprochenen Empfehlungen.

Die wichtigsten Gründe für eine sehr geringe bis moderate GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer waren:

- Insbesondere für bestimmte Erreger (*M. genitalium*, *T. vaginalis*) oftmals nur Beobachtungsstudien, keine randomisierte Gruppenzuteilung
- Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien: bei randomisierten kontrollierten Studien Bewertung des Risikos für Verzerrung als hoch aus diversen Gründen; bei nicht-randomisierten Kohortenstudien meist als hoch eingeschätztes Risiko für Confounding und weitere Aspekte.
- Impräzision: meist nur eine beitragende Studie, oft mit geringer Studiengröße für Vergleiche von Interventionen, breite 95%-Konfidenzintervalle

Aufgrund des Mangels an mehreren Studien, die für einen Vergleich von Interventionen metaanalysiert werden konnten, ließ sich eine Heterogenität der Studienergebnisse in der Regel nicht beurteilen und diente daher nur selten der Abstufung des Vertrauens in die Effektschätzer.

Ein besonderer Bedarf für weitere Forschung und/oder die Entwicklung neuer antimikrobieller Interventionen ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe insbesondere für die folgenden bakteriellen Erreger der Urethritis:

- *Neisseria gonorrhoeae* (problematische Resistenzlage)
- *Mykoplasma genitalium* (unzureichende Datenlage in Hinblick auf bestehende Behandlungsmöglichkeiten, problematische Resistenzlage, unzureichende Behandlungsoptionen)
- *Trichomonas vaginalis* (unzureichende Datenlage)

Ein besonderer Bedarf für weitere Forschung besteht darüber hinaus für die Behandlung der folgenden Patienten*kollektive:

- Kinder und Jugendliche mit Urethritis
- Trans Männer mit Neophallus/Neopenis und Erregernachweis

Forschungsfrage Therapie, Beispiel	Population	Testintervention	Kontrollintervention (Goldstandard)	Outcomes
Wie ist die Effektivität und Sicherheit antibiotischer Therapien für Patienten* mit urethralem Nachweis von M. genitalium?	Männer* mit urethralem Nachweis von M. genitalium <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche • Erwachsene • Trans Männer mit Neophallus 	Eine oder mehrere der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Doxycyclin • Azithromycin vier Tage (1.000 / 500 mg) • Azithromycin einmalig 2.000 mg • Moxifloxacin • Minocyclin • Kombinationsbehandlungen (sequenziell oder parallel) 	Aktive Kontrolle mit einer oder mehreren der Testinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Labordiagnostische Heilung • Anamnestische Heilung • Klinische Heilung • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse

Aus Sicht der Steuerungsgruppe besteht ein besonderes Interesse an einer **versorgungsorientierten Evaluation des Leitlinienflowcharts**, um die syndromorientierte empirische Therapie mit einer zielgerichteten antibiotischen Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises zu vergleichen. Neben den relevanten klinischen Effektivitäts- und Sicherheitsoutcomes (Heilung – anamnestisch, klinisch, labordiagnostisch; unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse) sollte eine solche Evaluation auch andere relevante Aspekte beleuchten, wie etwa den Antibiotika-Verbrauch, die Häufigkeit komplizierter Verläufe in beiden Gruppen (z.B. Prostatitis, Epididymitis), und die Häufigkeit der fortgesetzten Transmission in beiden Gruppen.

Forschungsfrage Therapie, Beispiel	Population	Testintervention	Kontrollintervention (Goldstandard)	Outcomes
Wie ist die Effektivität und Sicherheit des syndromorientierten empirischen Vorgehens (Flowchart Leitlinie) im Vergleich zu einer Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises?	Männer* mit urethralem Ausfluss in verschiedenen Versorgungssettings in Deutschland (z.B. hausärztliche Praxis, HIV-Schwerpunktpraxis, dermatovenerologische Praxis)	Empirische antibiotische Behandlung gemäß der Leitlinienempfehlungen	Spezifische antibiotische Therapie nach Erhalt des Erregernachweises	<ul style="list-style-type: none"> • Labordiagnostische Heilung • Anamnestische Heilung • Klinische Heilung • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Ceftriaxon-Gebrauch • Häufigkeit von komplizierten Verläufen (z.B. Epididymitis, Prostatitis) • Häufigkeit von fortgesetzter Transmission (Sexpartner*innen) • Zeitlicher Aufwand der Versorgungsleistungen

8 Anhang B: Lernziele „Penile Urethritis“ für den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0

Vorschläge von der Leitlinienkommission der S3-Leitlinie „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr.: 013-099) für die Aufnahme eines neuen, syndromorientierten Krankheitsbilds „Penile Urethritis“ und entsprechender Lernziele im Nationalen Kompetenzorientierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0.

Bei der penilen Urethritis handelt es sich um eine häufige Erkrankung, die meist durch sexuell übertragene Bakterien verursacht wird. Zu den wichtigsten Auslösern gehören *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Neisseria (N.) gonorrhoeae* und *Mykoplasma (M.) genitalium*. Die Unterscheidung der Erreger und der Ausschluss von Koinfektionen alleine aufgrund klinischer Merkmale ist nicht sicher möglich; in der praktischen Versorgungssituation wird jedoch oftmals, noch vor Erhalt eines Erregernachweises, eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet.

Bislang berücksichtigt der NKLM 2.0 einzelne Pathogene wie *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* als Ursachen der Urethritis, jedoch fehlt eine übergreifende, syndromorientierte Beschreibung und Definition zu erwartender Kompetenzen. Für andere Krankheitsbilder, die durch verschiedene Pathogene ausgelöst werden (z.B. Pneumonie, VI.04-01.2.5) ist dies selbstverständlich der Fall. Die ausschließliche Annäherung an das Krankheitsbild der Urethritis durch die Betrachtung einzelner bakterieller Erreger entspricht weder dem aktuellen Konzept der Vermittlung syndromorientierter Herangehensweisen im Medizinstudium noch spiegelt es die syndromorientierte Annäherung an das Krankheitsbild der Urethritis in der Versorgungsrealität (z.B. in der hausärztlichen Praxis).

Aus diesem Grund spricht sich die Leitlinienkommission der S3-Leitlinie „Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr.: 013-099) für die Aufnahme eines neuen, syndromorientierten Krankheitsbilds „Penile Urethritis“ und entsprechende Lernziele im Nationalen Kompetenzorientierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) 2.0 aus.

8.1 Struktur und Einordnung im NKLM 2.0

Es ist zu überlegen, an welcher Stelle des NKLM 2.0 sich Lernziele zum Krankheitsbild der Urethritis einordnen lassen. Denkbar sind aus Sicht der Leitlinienkommission die folgenden Einordnungen:

- VI. Erkrankungen – VI.06 Urogenitales System – VI.06-01.2 Entzündliche Erkrankungen – Neu: VI.06-01.2.9 Penile Urethritis: Hierbei wäre zu beachten, die Erkrankung der Urethritis nicht in dasselbe Unterkapitel wie etwa die Pyelonephritis oder die Zystitis einzuordnen. Zwar handelt es sich anatomisch betrachtet ebenfalls um eine entzündliche Erkrankung der ableitenden Harnwege, jedoch birgt die Ätiologie der Urethritis als primär sexuell übertragene Erkrankung eine klare epidemiologische Abgrenzung gegenüber der Zystitis oder Pyelonephritis, die wiederum erheblich differente Konsequenzen in Hinblick auf die Diagnostik, Therapie, Beratung und Nachsorge mit sich bringt.
- V. Konsultationsanlässe – V.01.1: Anlässe für ärztliche Konsultation – V.01.1.1: Konsultationsanlässe innerhalb des NKLM-Kerns --- Ergänzung von V.01.1.1.53 „Genitaler Ausfluss und Ausfluss aus der Harnröhre“ mit den von der Leitlinienkommission vorgeschlagenen Lernzielen.

Verbindung zu den Themen / Kapiteln:

- Gonorrhoe (VI.06-01.2.6) / *Neisseria gonorrhoeae* (E-01.2.2)
- Chlamydieninfektion (VI.06-01.2.8) / *Chlamydia trachomatis* (E-01.10.2)

- Mykoplasma genitalium (E-01.9.2)
- Cephalosporine, 3. Generation (A-02.9) / Ceftriaxon (A-02.9.3)
- Tetrazykline (A-02.28) / Doxycyclin (A-02.28.1)
- Makrolide (A-02.22) / Azithromycin (A-02.22.1)
- Grundlagen der Antiinfektiva-Therapie (VII.3-19.1): den rationalen Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung erklären und entsprechende Prinzipien beim eigenen Handeln berücksichtigen. (VII.3-19.1.4)
- Allgemeine und spezifische Anamnese (VIII.2-02.4): eine Sexualanamnese, inklusive Menstruationsanamnese, durchführen und dokumentieren (VIII.2-02.4.7)
- Den Gesundheitszustand von Individuen als Ganzes und Faktoren, die der individuellen Gesundheit nützen oder diese Bedrohen, erkennen (VIII.4-01.3): bei der individuellen Betreuung die biopsychosozialen Dimensionen des Gesundheitszustandes einschätzen und in die Beratung zur Prävention berücksichtigen und integrieren. (VIII.4-01.3.1)

8.2 Klinik

Lernziel 1: Die Studierenden können subjektive Symptome und klinische Anzeichen einer penilen Urethritis benennen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 1: Tatsachen nennen und beschreiben.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden subjektiven Symptome und klinischen Anzeichen einer penilen Urethritis benennen:

- Subjektive Symptome
 - Dysurie (Brennen oder andere Missempfindung beim Wasserlassen);
 - Algurie (Schmerzen beim Wasserlassen)
 - Brennen, Juckreiz und Schmerzen der distalen Urethra und des Meatus urethrae externus
- Klinische Anzeichen:
 - Urethraler Ausfluss (Harnröhrenausfluss)
 - Erythem des Meatus urethrae externus (Rötung im Bereich des Harnröhrenausgangs)
 - Inguinale Lymphadenopathie (geschwollene Leistenlymphknoten)

Grundlage für dieses Lernziel:

Konsensbasiertes Statement 4.02 (starker Konsens, 100% Zustimmung):

4.02: „Klinisch ist die Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen durch subjektive Symptome (Dysurie; Algurie; Brennen, Juckreiz und Schmerzen im Bereich der distalen Urethra und des Meatus urethrae externus) und klinische Anzeichen (urethraler Ausfluss, Erythem im Bereich des Meatus urethrae externus, inguinale Lymphadenopathie) gekennzeichnet. Die Symptome und Anzeichen können einzeln oder in Kombination auftreten und diskret bis stark ausgeprägt sein. Ein erheblicher Anteil der urethralen Infektionen mit sexuell übertragenen Pathogenen verläuft asymptomatisch.“

Lernziel 2: Die Studierenden können aufgrund einer typischen Symptomkonstellation die Verdachtsdiagnose einer Urethritis bei männlichen Personen benennen und die Zystitis sowie den oberen Harnwegsinfekt als wichtige Differenzialdiagnose aufgrund anamnestischer und klinischer Merkmale abgrenzen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 3: Sachverhalte kritisch beurteilen und Wissen auf Individualsituationen adäquat und sicher anwenden.]

Erwartungshorizont:

Studierende können bei der Symptomkonstellation von urethralem Ausfluss und Dysurie die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis benennen.

Studierende können benennen, dass bei einer Person, die sich mit der primären Angabe von Dysurie (Brennen beim Wasserlassen) vorstellt, eine Zystitis und die obere Harnwegsinfektion als wichtige Differenzialdiagnosen der Urethritis zu berücksichtigen sind.

Studierende können Symptome oder Anzeichen benennen, die bei männlichen Personen für das Vorliegen einer Zystitis oder eines oberen Harnwegsinfekts und gegen eine Urethritis sprechen, zum Beispiel Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Inkontinenz, Makrohämaturie, Trübung des Urins, suprapubische Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Minderung des Allgemeinzustands, Anamnese früherer Zystitiden, fehlende Sexualkontakte.

Grundlage für dieses Lernziel:

Konsensbasierte Empfehlungen 4.03 (starke Empfehlung, starker Konsens, 100% Zustimmung), 4.04 (starke Empfehlung, Konsens, 93% Zustimmung) und 4.06 (starke Empfehlung, Konsens, 86% Zustimmung):

4.03: „Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis soll aufgrund der Anamnese typischer Symptome und/oder eines körperlichen Untersuchungsbefunds mit typischen klinischen Anzeichen gestellt werden.“

4.04: „Um die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis zu stellen, soll mindestens eines der folgenden Symptome oder klinischen Anzeichen vorliegen:

- Urethraler Ausfluss
- Dysurie oder Algurie
- Brennen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der distalen Urethra oder des Meatus urethrae externus“

4.06: „Differenzialdiagnostisch sollen, insbesondere bei vorrangiger Angabe von Dysurie, eine Zystitis (Blasenentzündung) und eine Infektion der oberen Harnwege ausgeschlossen werden, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen:

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

8.3 Epidemiologie, Erregerspektrum und Einteilung

Lernziel 3: Die Studierenden können die drei wichtigsten bei peniler Urethritis zu erwartenden Pathogene benennen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 1: Tatsachen nennen und beschreiben.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden bakteriellen Pathogene als wichtigste Erreger einer penilen Urethritis benennen:

- *Chlamydia trachomatis* der Serovare D – K
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Mykoplasma genitalium*

Grundlage für dieses Lernziel: Evidenzbasierte Tabelle zur urethralen Erregerepidemiologie bei symptomatischer Urethritis (Tabelle 3 in der Langfassung der Leitlinie).

Lernziel 4: Die Studierenden können die ätiologisch-klinische Einteilung der Urethritis (gonorrhöische Urethritis versus nicht-gonorrhöische Urethritis) benennen und die Bedeutung dieser Einteilung erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 2: Sachverhalte/Zusammenhänge erklären und in klinischen/wissenschaftlichen Kontext einordnen.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die ätiologisch-klinische Einteilung der Urethritis (gonorrhöische Urethritis versus nicht-gonorrhöische Urethritis) benennen und die Bedeutung dieser Einteilung erläutern:

- Gonorrhöische Urethritis: *N. gonorrhoeae* involviert, aber möglicherweise auch andere Koinfektionen (zum Beispiel *C. trachomatis*) bestehend.
- Nicht-gonorrhöische Urethritis: *N. gonorrhoeae* nicht involviert. Welches andere bakterielle Pathogen ursächlich ist, wird dadurch nicht spezifiziert (meist *C. trachomatis* oder *M. genitalium*).
- Klassifikation als GU oder NGU erfolgt aufgrund klinischer Merkmale (z.B. der Qualität des urethralen Ausflusses und/oder aufgrund einer mikroskopischen Untersuchung des Ausflusses).
- Die Klassifikation dient dazu, sinnvolle antibiotische Behandlung auszuwählen, wenn eine empirische Therapie noch vor Erhalt eines labordiagnostischen Erregernachweises geplant ist.
- Die Klassifikation als GU oder NGU entbindet nicht von labormedizinischer Erregerdiagnostik.
- Nach Erhalt der Ergebnisse der Erregerdiagnostik muss abgeglichen werden, ob die empirische antibiotische Behandlung alle tatsächlich vorhandenen Bakterien abgedeckt hat.

Grundlage für dieses Lernziel: Konsensbasierte Statements 4.08 (starker Konsens, 100% Zustimmung) und 4.09 (starker Konsens, 100% Zustimmung) sowie entsprechende Hintergrundtexte:

4.08: „Im Rahmen der klinischen Verdachtsdiagnose kann die Urethritis entlang der vermuteten Ätiologie als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU) klassifiziert werden“

4.09: „Die Klassifikation als GU beziehungsweise NGU dient primär der Auswahl einer adäquaten empirischen antibiotischen Therapie, entbindet jedoch nicht von der Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Identifikation des Erregers beziehungsweise der Erreger und möglicher Koinfektionen“

8.4 Diagnostik

Lernziel 5: Die Studierenden können die indizierte labormedizinische Erregerdiagnostik bei Personen mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer penilen Urethritis benennen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 1: Tatsachen nennen und beschreiben.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden diagnostischen Maßnahmen zur Erregerdiagnostik bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis benennen:

- Mikrobiologische Anzucht von *N. gonorrhoeae* (bei urethralem Ausfluss; aus meatalem/urethralem Abstrich)
- Nukleinsäureamplifikationstestung (PCR) auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und ggf. *M. genitalium* (aus meatalem/urethralem Abstrich oder Erststrahlurin)

Grundlage für dieses Lernziel: Evidenzbasierte Empfehlung 5.15 (starke Empfehlung, GRADE +++O, starker Konsens, 100% Zustimmung), 5.16 (starke Empfehlung, GRADE ++OO, starker Konsens, 100% Zustimmung), 5.17 (bedingte Empfehlung, GRADE ++OO, starker Konsens, 100% Zustimmung).

5.15: „Bei einer von urethralem Ausfluss begleiteten Urethritis soll ein meataler / urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* erfolgen.“

5.16: „Unabhängig von der initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU soll zusätzlich eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* erfolgen.“

5.17: „Zusätzlich sollte eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf *M. genitalium* erfolgen.“

Lernziel 6: Die Studierenden können die Bedeutung und Verlässlichkeit der labordiagnostischen und mikrobiologisch-diagnostischen Verfahren im Rahmen der Standarddiagnostik bei Personen mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer penilen Urethritis erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 2: Sachverhalte/Zusammenhänge erklären und in klinischen/wissenschaftlichen Kontext einordnen.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden Vor- und Nachteile der labordiagnostischen und mikrobiologisch-diagnostischen Verfahren im Rahmen der Standarddiagnostik bei Personen mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer penilen Urethritis benennen:

- Mikrobiologischen Anzucht von *N. gonorrhoeae*:
 - Vorteil: bietet Informationen zur antimikrobiellen Suszeptibilität bzw. Resistenzen.
 - Nachteile: Vergleichsweise geringe Sensitivität, anspruchsvolle Präanalytik (korrekte Lagerung, Transport zur Mikrobiologie ohne erheblichen Zeitverzug, Bedingungen zur Anzucht).
- Nukleinsäureamplifikationstestung (PCR) auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*
 - Vorteile: sehr hohe Sensitivität, gut geeignet zur Diagnosebestätigung und Erregeridentifikation, weniger anspruchsvolle Präanalytik.
 - Nachteil: bietet keine Informationen zur antimikrobiellen Suszeptibilität bzw. Resistenzen.

Grundlage für dieses Lernziel: Hintergrundtexte der evidenzbasierten Empfehlungen 5.15 (starke Empfehlung, GRADE +++O, starker Konsens, 100% Zustimmung), 5.16 (starke Empfehlung, GRADE ++OO, starker Konsens, 100% Zustimmung), 5.17 (bedingte Empfehlung, GRADE ++OO, starker Konsens, 100% Zustimmung).

Lernziel 7: Die Studierenden können diagnostische Maßnahmen und Kriterien für die Klassifikation einer Urethritis als gonorrhöische Urethritis oder nicht-gonorrhöische Urethritis benennen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 2: Sachverhalte/Zusammenhänge erklären und in klinischen/wissenschaftlichen Kontext einordnen.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden diagnostischen Maßnahmen und Kriterien für die Klassifikation einer Urethritis als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU) benennen:

- Untersuchung des urethralen Ausflusses, sofern vorhanden:
 - Purulent (gelblich-grünlich): Klassifikation als GU.
 - Mukoid (wässrig-klar) oder mukopurulent (weißlich-undurchsichtig): Klassifikation als NGU.
 - Kein Ausfluss, aber sonstige Zeichen/Symptome der akuten Urethritis: Klassifikation als NGU.
- Mikroskopische Untersuchung des Ausflusses nach Methylblau- oder Gram-Färbung:
 - Nachweis intraleukozytärer Diplokokken: Klassifikation als GU.
 - Keine intraleukozytären Diplokokken nachgewiesen: Klassifikation als NGU.

Grundlage für dieses Lernziel: Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen 5.11 (starke Empfehlung, Grade ++OO - +++O, starker Konsens, 100% Zustimmung), 5.12 (offene Empfehlung, Grade ++OO - +++O, Konsens, 79% Zustimmung), 5.13 (starke Empfehlung, Grade ++OO - +++O, Konsens, 80% Zustimmung), 5.14 (starke Empfehlung, Grade ++OO - +++O, Konsens, 86,7% Zustimmung).

5.11: „Zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU) sollen das Vorliegen von urethralem Ausfluss geprüft und dessen Qualität beurteilt werden (purulent vs. nicht-purulent).“

5.12: „Bei Vorliegen von urethralem Ausfluss kann zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU zudem eine mikroskopische Beurteilung des urethralen Abstrichs nach Methylenblau- oder Gramfärbung erwogen werden.“

5.13: „Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer GU gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt:

- Purulenter (gelblich-grünlicher) urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder
- Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit Nachweis von intraleukozytären Diplokokken“

5.14: „Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer NGU gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt:

- Mukoider (wässrig-klarer) oder mukopurulenter (weißlich-undurchsichtiger), d.h. nicht-eitriger, urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder
- Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber kein Nachweis von intraleukozytären Diplokokken oder
- Kein Ausfluss erkennbar, aber sonstige klinische Anzeichen (z.B. Erythem des Meatus urethrae externus) und/oder subjektive Symptome einer Urethritis (z.B. Dysurie, Algurie, Juckreiz der distalen Urethra)“

8.5 Therapie

Lernziel 8: Die Studierenden können Vor- und Nachteile und die Rationale zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie (noch vor Erhalt eines labordiagnostischen Erregernachweises) bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 2: Sachverhalte/Zusammenhänge erklären und in klinischen/wissenschaftlichen Kontext einordnen.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden Vor- und Nachteile der Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt eines Erregernachweises benennen:

- Vorteile:
 - Rasche Erleichterung der Symptome bei adäquater antibiotischer Therapie.
 - Reduktion der Wahrscheinlichkeit von möglichen Komplikationen persistierender Infektionen (z.B. Prostatitis, Epididymitis, reaktive Arthritis).
 - Reduktion der weiteren Transmission der Infektion, Unterbrechung von Infektionsketten.

- Nachteile:
 - Mögliche Förderung antimikrobieller Resistenzen der Zielkeime sowie anderer Bakterien, bei unzureichender oder wirkungsloser antibiotischer Therapie ohne relevanten Nutzen für den Patienten.
 - Inkaufnahme von möglicherweise wirkungsloser medizinischer Intervention mit möglichen unerwünschten Wirkungen.

Grundlage für dieses Lernziel: Einleitung und Hintergrundtext zur konsensbasierten Empfehlung 6.23.

Lernziel 9: Die Studierenden können Indikationen zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis nennen und erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 3: Sachverhalte kritisch beurteilen und Wissen auf Individualsituationen adäquat und sicher anwenden.]

Erwartungshorizont:

Studierende können Indikationen zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt des Erregernachweises nennen und wie folgt erläutern:

- Deutlich objektivierbare Symptomatik (z.B. purulenter Ausfluss) → Hohe Wahrscheinlichkeit für eine erregerassoziierte Urethritis und somit für eine adäquate empirische antibiotische Therapie.
- Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden → Rasche Reduktion der Beschwerden durch die antibiotische Therapie.
- Praktikabilität, Patient für Follow-up nicht verfügbar → Sicherstellen der Behandlung, um Beschwerden nicht unnötig zu verlängern und Infektionsketten zu unterbrechen.
- Hohes Risiko einer weiteren Transmission → Unterbrechung von Infektionsketten.
- Klarer zeitlicher Zusammenhang mit einer sexuellen Exposition → Erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine akute, erregerassoziierte Urethritis und somit für eine adäquate antibiotische Therapie.
- Mitbehandlung im Sinne einer Partner*innentherapie → Erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine akute Urethritis mit bekanntem Erreger und somit für eine adäquate antibiotische Therapie.

Grundlage für dieses Lernziel: Konsensbasierte Empfehlungen 6.23 (starke Empfehlung, starker Konsens, 100% Zustimmung) sowie entsprechender Hintergrundtext.

6.23: „Die Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt eines Erregernachweises soll individuell geprüft werden. Dabei dienen die folgenden Kriterien zur Entscheidungsfindung:

Für eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:

- Deutlich objektivierbare Symptomatik (z.B. purulenter Ausfluss)
- Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden
- Praktikabilität, Patient für Follow-up nicht verfügbar
- Hohes Risiko einer weiteren Transmission
- Klarer zeitlicher Zusammenhang mit einer sexuellen Exposition
- Mitbehandlung im Sinne einer Partner*innentherapie gemäß der erregerspezifischen Leitlinien

Gegen eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:

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

Lernziel 10: Die Studierenden können das praktische Vorgehen im Fall der Entscheidung gegen eine empirische antibiotische Therapie bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 3: Sachverhalte kritisch beurteilen und Wissen auf Individualsituationen adäquat und sicher anwenden.]

Erwartungshorizont:

Studierende können das praktische Vorgehen im Fall der Entscheidung gegen eine empirische antibiotische Therapie bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis wie folgt erläutern:

- Labormedizinische Erregerdiagnostik:
 - Mikrobiologische Anzucht von *N. gonorrhoeae* (bei Ausfluss, meataler/urethraler Abstrich)
 - Nukleinsäureamplifikationstestung (PCR) auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und ggf. *M. genitalium* (meataler/urethraler Abstrich oder Erststrahlurin)
- Beratung zu sonstigen Maßnahmen und Nachsorge:
 - Sexuelle Karenz bis mindestens eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie
 - Partnerdiagnostik und -therapie
 - Präventionsmaßnahmen (z.B. Kondome, HIV-Präexpositionsprophylaxe, Schutzimpfungen)
 - Sonstige begleitende Diagnostik (z.B. HIV- und Syphilisserologie)
 - Test of Cure
- Wiedereinbestellung des Patienten zur...
 - ... Besprechung der Ergebnisse der Erregerdiagnostik und der begleitenden Diagnostik
 - ... Einleitung einer erregerspezifischen antibiotischen Therapie

Grundlage für dieses Lernziel: Zusammenschau der Leitlinienempfehlungen.

Lernziel 11: Die Studierenden können das praktische Vorgehen im Fall der Entscheidung für eine empirische antibiotische Therapie bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis erläutern.

[Theoretisches Wissen, Stufe 3: Sachverhalte kritisch beurteilen und Wissen auf Individualsituationen adäquat und sicher anwenden.]

Erwartungshorizont:

Studierende können das praktische Vorgehen im Fall der Entscheidung für eine empirische antibiotische Therapie bei klinischem Verdacht auf penile Urethritis wie folgt erläutern:

- Labormedizinische Erregerdiagnostik:
 - Mikrobiologische Anzucht von *N. gonorrhoeae* (bei Ausfluss, meataler/urethraler Abstrich)
 - Nukleinsäureamplifikationstestung (PCR) auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und ggf. *M. genitalium* (meataler/urethraler Abstrich oder Erststrahlurin)
- Beurteilung der Qualität des urethralen Ausflusses
- ggf. mikroskopische Untersuchung des urethralen Ausflusses
- Entscheidung für eine klinische Verdachtsdiagnose (GU versus NGU)
 - GU: purulenter Ausfluss, mikroskopisch intraleukozytäre Diplokokken
 - NGU: nicht-purulenter Ausfluss, mikroskopisch keine intraleukozytären Diplokokken, oder kein Ausfluss vorhanden
- Entsprechende antibiotische Behandlung
 - GU: Ceftriaxon i.v., eventuell zusätzlich Doxycyclin
 - NGU: Doxycyclin
- Beratung zu sonstigen Maßnahmen und Nachsorge
 - Sexuelle Karenz bis mindestens eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie
 - Partnerdiagnostik und -therapie
 - Präventionsmaßnahmen (z.B. Kondome, HIV-Präexpositionsprophylaxe, Schutzimpfungen)
 - Sonstige begleitende Diagnostik (z.B. HIV- und Syphilisserologie)
 - Test of Cure
- Wiedereinbestellung oder Telefontermin: Besprechung der Ergebnisse der Erregerdiagnostik und der sonstigen begleitenden Diagnostik
- Falls erforderlich Einleitung einer erregerspezifischen antibiotischen Therapie.

Grundlage für dieses Lernziel: Zusammenschau der Leitlinienempfehlungen.

8.6 Beratung und Nachsorge

Lernziel 12: Die Studierenden können wichtige Eckpunkte zur Beratung von Personen mit einer sexuell übertragenen Infektion benennen.

[Theoretisches Wissen, Stufe 1: Tatsachen nennen und beschreiben.]

Erwartungshorizont:

Studierende können die folgenden wichtigen Eckpunkte zur Beratung von Personen mit sexuell übertragener Infektion benennen:

- Über sexuelle Karenz informieren (z.B. bei Urethritis mindestens bis eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie)
- Über Partner*innendiagnostik und -therapie informieren (z.B. bei Urethritis Partner*innen der letzten Wochen vor Symptombeginn)
- Sonstige begleitende Diagnostik anbieten (z.B. HIV- und Syphilisserologie)
- Über Präventionsmaßnahmen informieren (z.B. Schutzwirkung von Kondomen, ggf. HIV-Präexpositionsprophylaxe, Schutzimpfungen)
- Über Wiedervorstellung bei Symptompersistenz informieren
- Über Test of Cure sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie informieren

Grundlage für dieses Lernziel: Konsensbasierte Empfehlungen 6.53 – 6.58 (Empfehlungen 6.53 – 6.58: starke Empfehlung, starker Konsens, 100% Zustimmung; Empfehlung 6.58: bedingte Empfehlung, starker Konsens, 100% Zustimmung).

6.53: „Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass eine sexuelle Karenz mindestens bis eine Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger einzuhalten ist.“

6.54: „Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass Sexpartner*innen der letzten Wochen vor Beginn der Symptome über die Diagnose und die Notwendigkeit einer entsprechenden Diagnostik und ggf. Therapie informiert werden sollen.“

6.55: „Bei Diagnose einer Urethritis soll neben der in dieser Leitlinie empfohlenen Urethritisdiagnostik eine Testung auf HIV und weitere sexuell übertragene Infektionen angeboten werden.“

6.56: „Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere sexuell übertragbare Infektionen aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere:

- Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung ca. 50 bis 90% Reduktion des Risikos)
- Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (>95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme)
- Schutzimpfungen gegen impfpräventable sexuell übertragbare Infektionen“

6.57: „Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder bei Wiederauftreten von Symptomen eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen soll.“

6.58: „Bei initialem Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* oder *M. genitalium* sollte eine Kontrolluntersuchung zum Test of Cure sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden.“

9 Anhang C: Umgang mit Kommentaren während der Konsultation / externen Begutachtung

Kommentar	Umgang / Änderungen
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	
<p>Bei der Komplexität der verschiedenen Varianten bezüglich Erreger, Diagnostik, Therapiewahl wäre ein flowchart mit den häufigsten Varianten hilfreich. Vielleicht kann so etwas aber später von einer Arbeitsgruppe anhand der LL-Inhalte separat erstellt werden.</p>	<p>Aus Sicht der Leitliniengruppe ist das flowchart in seiner aktuellen Version bereits mit vielen Informationen gefüllt und sollte daher nicht erweitert werden. Primäres Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, Empfehlungen für das Management der akuten Urethritis zu geben. Diese Inhalte sind mit dem Flowchart in der aktuellen Version abgedeckt. Empfehlungen für die erregerspezifische Therapie nach Erhalt des Erregernachweises sind der Langfassung beziehungsweise den vorhandenen erregerspezifischen Leitlinien zu entnehmen.</p>
Deutsche STI-Gesellschaft / Privatperson	
<p>Seite 15, Zeile 6: Die Aussage, dass ausschließlich in Sachsen Meldepflicht zu <i>C. trachomatis</i> besteht ist so nicht korrekt, da gem. IfSG für <i>C. trachomatis</i> eine nichtnamentliche Meldepflicht besteht, sofern es sich im Erreger der Serotypen L1 bis L3 handelt. Zwar sind diese Serotypen mit den Krankheitsbildern der hämorrhagischen Proktitis und dem Lymphogranuloma venereum assoziiert, beziehen sich aber grundsätzlich auf den genannten Erreger. Man könnte hier anführen, dass keine Meldepflicht besteht, sofern es sich um die üblicherweise mit NGU assoziierten Erreger der Spezies <i>Chlamydia trachomatis</i> der Serotypen D bis K handelt.</p>	<p>Der Satz wurde wie folgt ergänzt und ist nun inhaltlich korrekt: „Ausschließlich in Sachsen besteht zusätzlich eine allgemeine Meldepflicht für den Nachweis von <i>C. trachomatis</i> der Serovare D-K.“</p>
<p>Datenlage zur Anwendung von Ertapenem in der Behandlung der Urethritis bedingt durch Infektion mit <i>Neisseria gonorrhoeae</i>. Hierzu wurden Studien durchgeführt.</p>	<p>Die Studien zu Ertapenem bei Gonorrhoe werden im Evidenzbericht ausführlich diskutiert, siehe Kapitel 4.3.2 des Evidenzberichts. In der Langfassung ist es eine Gratwanderung zwischen „zu wenig“ und „zu viel“ Informationen. Während einige Personen gerne genauere Informationen hätten, finden andere die Hintergrundtexte bereits viel zu lang. Aus Sicht der Leitliniengruppe sollte bei detailliertem Interesse auf den Evidenzbericht zurückgegriffen werden, in dem alle Studien dargestellt sind, die im Rahmen der systematischen Reviews und Metaanalysen identifiziert und eingeschlossen wurden, und die</p>

Kommentar	Umgang / Änderungen
	im Rahmen der Konsensuskonferenz als Grundlage für die Aussprache von Empfehlungen diskutiert wurden.
<p>Differenzierung der Aspekte Kolonisation und Infektion mit Erregern. Wie sollte ein asymptomatischer Patient, der bei einem Screening einen positiven Erreger-Nachweis erhalten hat, behandelt oder nicht behandelt werden? Jeweils in Bezug auf die einzelnen Erreger? Wie waren die Studien zu den Therapien angelegt? Wurde hierin zwischen symptomatischer Infektion und Kolonisierung unterschieden?</p>	<p>Die Leitlinie bezieht sich aus verschiedenen Überlegungen heraus ausschließlich auf Patienten* mit symptomatischer Urethritis. Dies war bereits im initialen Projektplan festgelegt und wurde während der Auftaktsitzung zudem mit der Leitliniengruppe abgestimmt. Insofern werden zu den von Ihnen aufgeworfenen Fragen nur partiell Aussagen in der Leitlinie getroffen. Kriterium für den Einschluss von Studien in den systematischen Reviews und in Metaanalysen war, dass es sich bei den in den Studien eingeschlossenen Populationen um Patienten mit symptomatischer peniler Urethritis handelte (mind. 80%). In der überwiegenden Anzahl an Vergleichen von Interventionen, die in unseren systematischen Reviews eingeschlossen wurden, wurden ausschließlich symptomatische Patienten mit peniler Urethritis eingeschlossen, Details hierzu finden sich im Evidenzbericht.</p>
<p>Welche Evidenz besteht für Mycoplasma genitalium als Ursache für Erkrankungen bzw. Komplikationen, infolge einer unterlassenen Behandlung einer symptomatischen Urethritis?</p>	<p>Zu dieser Frage („infolge einer unterlassenen Behandlung“) liegen nach Wissen der Leitliniengruppe keine Studiendaten vor. Dies wird in der Langfassung auch explizit gemacht: „Es liegen nach Wissen der Leitlinienkommission jedoch keine reliablen Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor, die den Nutzen einer sofortigen empirischen Therapie in Hinblick auf eine Reduktion der Rate an Komplikationen und auf eine Reduktion der weiteren Transmission mit empirischen Daten und einer Schätzung für die jeweilige Effektstärke untermauern. Beide Aspekte stellen aber aus Sicht der Leitlinienkommission neben der Symptomreduktion plausible Argumente dar, die den potenziellen Nutzen einer empirischen antibiotischen Therapie stützen.“ (Langfassung, Kapitel 6.2)</p>
<p>Besteht eine Notwendigkeit zur Behandlung asymptomatischer Mycoplasma genitalium Nachweise bei MSM ohne Kinderwunsch? Wenngleich explizit nicht Fragestellung / Thematik dieser Leitlinie</p>	<p>Dies ist explizit nicht Frage der vorliegenden Leitlinie.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie</p>	

Kommentar	Umgang / Änderungen
<p>(...) Allerdings haben wir einen spezifischen Hinweis zur Beratung und den Umgang mit Minderjährigen vermisst („7 Beratung und Nachsorge“). Die Ambulanzen, in denen STDs behandelt werden, sind ja oft HIV-lastig, mit erfahrenen Patienten und kurzen Kontaktzeiten. Der Beratungsbedarf von Jugendlichen mit erster STD ist sicher speziell, höher, müsste altersentsprechend und ggf. in mit Erziehungsberechtigten erfolgen. Bei den Jugendlichen gibt es ja viel Potential weitere STDs, einschließlich HIV, zu vermeiden. Über eine entsprechende Ergänzung würden wir uns freuen.</p>	<p>Es wurden im Abschnitt 7.4 (Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen) folgende Sätze ergänzt: „Bei der Aufklärung über sinnvolle Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV und andere sexuell übertragbare Infektionen ist zu beachten, dass der Beratungsbedarf von Minderjährigen und jungen Erwachsenen mit erster sexuell übertragener Infektion in der Regel höher ist und altersentsprechend erfolgen sollte. Spezifische Aspekte der Beratung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zum Alter von 25 Jahren sind in der S2k-Leitlinie STI – Beratung, Diagnostik und Therapie dargestellt.“</p>
<p>Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften</p>	
<p>Der Förderempfänger ist bei der Veröffentlichung des Ergebnisses verpflichtet, auf dem Deckblatt oder an anderer deutlich sichtbarer Stelle, folgenden Hinweis aufzunehmen: „Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen xxx gefördert.“ Bitte tragen Sie dies in allen Dokumenten nach.</p>	<p>Wurde entsprechend in allen LL-Dokumenten geändert. Noch oberhalb des Impressums (Seite iii der Langfassung, des Leitlinienreports sowie des Evidenzberichts) wurde ein "Hinweis zur Finanzierung" ergänzt. Diese Überschrift findet sich auch im Inhaltsverzeichnis der jeweiligen Dokumente. Außerdem wurde selbiger Hinweis unter dem Flowchart platziert.</p>
<p>Bitte geben Sie die Gültigkeitsdauer der Leitlinie (max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Überarbeitung) an. Bitte präzisieren Sie die Gültigkeit der Leitlinie und geben Sie ein konkretes Datum xx/xx/20XX-xx/xx/20XX an. Bitte nennen Sie eine/n verantwortlichen Ansprechpartner*in für die Aktualisierung der Leitlinie. Wir empfehlen die E-Mail-Adresse des/der Ansprechpartner*in für das Aktualisierungsverfahren zu nennen.</p>	<p>Die Gültigkeit der Leitlinie ist nun auf der ersten Seite (Langfassung, Leitlinienreport, Evidenzbericht) vermerkt. Ein Ansprechpartner findet sich mitsamt Kontaktdaten im Impressum aller Leitliniendokumente (siehe "Redaktion und Korrespondenz"). Zusätzlich wurde in der Langfassung im Kapitel 3 "Geltungsbereich, Inhalte und Methoden der Leitlinie" ein Unterkapitel "Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren" ergänzt. Im Leitlinienreport wurde ein ausführliches Kapitel "Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren" ergänzt.</p>
<p>Bitte ändern Sie die Adressat*innen wie folgt, da Adressat*innen bei deren Interesse beteiligt werden sollen: „Die Leitlinie richtet sich an, [hier Auführen der (Fach)Ärzt*innen/Zielgruppen von Fachgesellschaften /Organisationen, die an der Erstellung der LL beteiligt waren und auch Patienten, wenn Sie diese beteiligt haben] und dient zur Information für [hier können Sie weitere Adressat*innen aufführen, die Sie ansprechen möchten, die jedoch nicht an der Erstellung der LL beteiligt waren]. Bitte geben</p>	<p>Wurde entsprechend geändert.</p>

Kommentar	Umgang / Änderungen
<p>Sie die Allgemeinmedizin und die Gynäkologie an anderer Stelle an (dient zur Information), da diese nicht beteiligt waren. In Ihrem Fall: Adressat*innen dieser Leitlinie sind ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen, die in die Versorgung der oben genannten Patient*innenzielgruppe involviert sind. Dies umfasst die Fachbereiche, Haut- und Geschlechtskrankheiten, Urologie, Innere Medizin, Infektiologie, HIV-Schwerpunkt, Pädiatrie, Labormedizin sowie die Versorgungsstrukturen des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) und der STI- und HIV-Beratungsstellen in freier Trägerschaft. Sie dient zur Information für die Fachbereiche Allgemeinmedizin und Gynäkologie (für die Partner*innentherapie).</p>	
<p>Bitte ergänzen Sie, welches Verfahren Sie für die strukturierte Konsensusfindung angewendet haben. In Ihrem Fall: Konsensuskonferenz nach NIH-Typ. Bitte entfernen Sie modifiziert nach GRADE. Es ist ausreichend das AWMF-Regelwerk zu benennen bei der genutzten 3-stufigen Graduierung (Tabelle 5 im LR und Tabelle 1 in LL). GRADE sieht keine Modifizierungen vor.</p>	<p>Typ der strukturierten Konsensuskonferenz (NIH-Typ) ergänzt im Leitlinienreport (Kapitel 3.5).</p> <p>Da Tabelle 1 (Langfassung) bzw. Tabelle 5 (LL-Report) jeweils eine Erklärung beinhaltet, die ausschließlich aus der referenzierten GRADE Publikation entstammt (Implikationen), kann die Referenzierung zu GRADE nicht entfallen, wie vorgeschlagen. Darüber hinaus handelt es sich tatsächlich um eine Modifikation des Schemas nach GRADE (starke Empfehlung, bedingte Empfehlung, offene Empfehlung) unter Verwendung des Wordings des dreistufigen Schemas (soll, sollte, kann). Dies war eine bewusste und während der Leitlinienentwicklung so umgesetzte Entscheidung. Daher sind beide Referenzen (AWMF-Regelwerk, GRADE-Publikation) nicht nur sinnvoll, sondern auch erforderlich. Es handelt sich um eine Modifikation nach GRADE und den Vorgaben der AWMF.</p>
<p>Bitte geben Sie den Zeitraum der Konsultationsphase ein, sobald erfolgt. Sobald möglich: Bitte ergänzen Sie, den Umgang mit Änderungsvorschlägen. Wir empfehlen die Kommentierungen und den entsprechenden Um-</p>	<p>Der Zeitraum der Konsultation und eine Tabelle zum Umgang mit eingegangenen Kommentaren wurde im Leitlinienreport ergänzt.</p> <p>Ebenso wurde die Information zur Verabschiedung durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften wie gewünscht ergänzt.</p>

Kommentar	Umgang / Änderungen
<p>gang in den LR zu integrieren. Bitte ergänzen Sie, dass die Verabschiedung der finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften stattgefunden hat, sobald erfolgt.</p>	
<p>Wir empfehlen, die eine Kapitel „Verbreitung und Implementierung“ im LR mit folgenden Punkten einzubinden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konzept zur Verbreitung und Implementierung (AGREE Kriterium 18) - Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie (AGREE II Kriterium 19) - Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie (AGREE II Kriterium 18, 20) - Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren <p>Bitte berücksichtigen Sie dabei, die in Ihrem Antrag vermerken Aspekte wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kongressbeiträge der beteiligten Fachgesellschaften - Publikation über Webseiten/Fachzeitschriften - Einbezug in Lernzielkatalog der Aus- und Weiterbildung - Ableitung von Forschungsfragen. - Aktualisierung als Living Guideline geplant. 	<p>Es wurde ein Kapitel mit der Überschrift Verbreitung und Implementierung im LL-Report ergänzt. Hier werden die genannten Aspekte detailliert thematisiert. Zusätzlich wurden die erarbeiteten Lernziele und Forschungsfragen als Anhang im vorliegenden Dokument (Leitlinienreport) ergänzt.</p>
<p>Wir bitten um die Änderung von AWMF-Leitlinienberater) in „AWMF-zertifizierter Leitlinienberater“ (LR). Wir empfehlen die von Ihnen benannte Kategorie der Interessenskonflikte „gravierend“ in „hoch“ umzubenennen.</p>	<p>Beide Änderungsvorschläge wurden umgesetzt.</p>
<p>Wir empfehlen, zukünftig evidenzbasierte Aussagen in Form von Statements zu machen, da diese potentiell justitiabel sind.</p>	<p>Vielen Dank für diesen Hinweis, den wir in künftigen Aktualisierungen berücksichtigen werden.</p>

10 Anhang D: Interessenkonflikterklärungen der Beteiligten

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Abunijela, Susan, M.Sc. (Methodengruppe)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Interessenkonflikte
Dr, med. Baumhauer, Katrin (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Vorträge 26. Kölner Impftag, RG Ärztefortbildung	Nein	Im Rahmen der epidemiologischen ÖGD	Nein	Mitglied: BVÖGD, AG Aids-Prävention NRW, Landeskommission Aids NRW, Qualitätszirkel STI, Großstadtgesundheitsämter, DGGG, AG Kinder- und Jugendgynäkologie Mitglied und zeitweise Vorstand DSTIG	Keine Interessenkonflikte
PD Dr. med. Bickel, Markus (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	ViiV, GSK, Janssen, MSD, Gilead, dagnä, Deutsche Leberstiftung, AbbVie, Institut für HIV Forschung Universitätsklinikum Essen, ICH, Moderna, Heidelberg Immunotherapeutics	Nein	Beirat und Mitglied, Mandatsträger: DGI Vorstand der dagnä Vorstand der Sektion Infektiologie des Bund Deutscher Internisten (BDI) Mitglied:DGI, DAIG, dagnä	Geringer COI ➔ Keine AG-Leitung im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Biel, Anika (Leitlinienkommission)	Gutachten Ärztekammer	Nein	Coloplast	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU	Keine Interessenkonflikte
PD Dr. med. Bosecke, Christoph (Leitlinienkommission)	Nein	Abbvie, Gilead, Johnson and Johnson, MSD, ViiV	Nein	Nein	DZIF, NEAT ID, Hector Stiftung, DFG	Nein	Vorstand DAIG GB, Schatzmeister EACS Mitglied: DAIG, EACS	Moderater COI ➔ Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Branke, Lisa, M. Sc. (Methodengruppe)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Bremer, Viviane, MPH (Steuerungsgruppe)	Nein	Luxembourg Institute of Health	Berlin School of Public Health Curriculum: Fortbildungsveranstaltung "Sexuelle Gesundheit und STI" - DSTIG in Kooperation mit der BZgA, der Ärztekammer Westfalen-Lippe, der Ärztekammer Berlin	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied, Generalsekretärin: DSTIG Sprecherin der Sektion sexuelle Gesundheit (DSTIG) Mitglied: DAIG	Keine
Brockmeyer, Norbert H. (Steuerungsgruppe)	Bfarm Amtsgerichte: Gutachten European Medicines Agency (EMA)	Landeskommission AIDS NRW	Vorträge Kongresse, Symposien, Fachtagungen, Workshops	Nein	Nein	Nein	Vorstandsvorsitzender der DSTIG Mitglied: Rat für Gesundheit und Medizinethik des Bistums Essen, Mitglied der AG Immundefizienz der ständigen Impfkommision (STIKO) des RKI	Keine
Buder, Susanne (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Curriculum: Fortbildungsveranstaltung "Sexuelle Gesundheit und STI" - DSTIG in Kooperation mit der BZgA, der Ärztekammer Westfalen-Lippe, der Ärztekammer Berlin	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied, stellvertretende Vorsitzende: DSTIG	Keine
Burat, Michael (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine; Aktualisierung zur Konsensuskonferenz ausstehend, hat allerdings nicht an

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
mission; Interessenerklärung von der Auftaktkonferenz, nicht aktualisiert zur Konsensuskonferenz)								Konsensuskonferenz teilgenommen
Dittmann, Martin (Leitliniensekretariat)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Esser, Stefan (Leitlinienkommission)	Nein	Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV	Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV	Nein	Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV	Nein	DAIG Vorsitzender Vorsitzender Landeskommission AIDS NRW Mitgliedschaften: DAIG, DGI, DDG, ADI, DSTIG Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten: DÖAK, HIV Kontrovers, KIT, HIV WS Essen WZI, EDRW	Moderater COI → Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Heuer, Dagmar (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied und erweiterter Vorstand DSTIG	Keine
Hoffmann, Ivan (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Keine Angabe der Unternehmen	Kein Themenbezug	Nein	Nein	Nein	Keine
Jansen, Klaus (Steuerungsgruppe, Methodengruppe, Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	BMG	Nein	Vorstandsmitglied: DSTIG	Keine
Kantwerk, Carlo (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Köhn, Frank-Michael (Leitlinienkommission)	Landesärztekammer Bayern	VIFOR Fresenius Medical Care, Lilly	Lilly, Jenapharm, Medical Tribune, Berlin	Georg Thieme Verlag, Springer Medizin Verlag	Nein	Nein	Mitglied: DGA, DGRM, AK Andrologie der DDG, DVR, Berufsverband der Deutschen Dermatologie	Keine

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			School for Sexual Health GmbH, Kinderwunschbank KBG GmbH & Co. KG					
Lüke, Sven (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Administrator und Betreiber: PrEPJetzt!	Keine
Mais, Andrea (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DSTIG, AG Kinder- und Jugendgynäkologie	Keine
Müller, Gerhard Anton (Leitlinienkommission)	Nein	Protogene Protein Service GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Nast, Alexander (Moderation Konsensuskonferenz)	IQWIG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DDG-Leitlinienbeauftragter Mitglied DDG, EDF, EADV	Keine
Pennitz, Antonia (Methodengruppe)	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine persönlichen Mittel	Nein	Mitglied: DDG, EADV, BDG, Marburger Bund	Keine
Potthoff, Anja (Leitlinienkommission)	Nein	GSK	Gilead	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied und Schatzmeisterin DSTIG. Mitglied: DSTIG	Moderater COI ➔ Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Rasokat, Heinrich (Steuerungsgruppe, Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Fa Dr. Pfleger, Biomerieux, DermaUpdate, UroUpdate, GynUpdate, InfektioUpdate, FomF-Refresher Dermatologie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DSTIG, IUSTI, ASTDA	Geringer COI ➔ Keine AG-Leitung im Bereich „Diagnostik“

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Sabranski, Michael (Leitlinienkommission)	Nein	Gilead, ViiV	Asklepios Universität, ViiV, BMG, MSD	Nein	Leitung ICH Study Center, multiple klinische Studien Teilweise Themenbezug Institutionell	Nein	Vorstandsmitglied: dagnä	Moderater COI ➔ Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Schellberg, Sven (Leitlinienkommission)	Nein	Gilead, ViiV, Pfizer Virology	MSD	Nein	Gilead, ViiV, GSK	Nein	Mitglied: DAIG, dagnä, DGPPN, DSTIG	Geringer COI im Abschnitt „Therapie“ Moderater COI im Abschnitt „Beratung und Nachsorge“ ➔ Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie“ ➔ Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Schmidt, Axel J. (Leitlinienkommission)	Nein	EMIS, CELAMIS	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	Nein	EMIS	Nein	Mitglied: DSTIG	Keine
Schmidt, Sebastian (Leitlinienkommission)	Nein	Novartis, Sanofi Genzyme	Vertex, Milupa, Sanofi	Chiesi	Mukoviszidose e.V.	Nein	Vorstandsmitglied GPA Mitglied: GPA, DGPI, GPP, APPA,	Geringer COI im Abschnitt „Therapie“ ➔ Keine Leitungsfunktion im Bereich „Therapie“
Schneidewind, Laila (Steuerungsgruppe, Leitlinienkommission)	Apogepha	GSK, BMS, MSD	Nein	IPSEN	Nein	Nein	Mitglied: DFG	Moderater COI ➔ Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Nachsorge und Beratung“
Schubert, Sören (Leitlinienkommission)	Fa. Bruker Daltonik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHM, ESCMID, ASM, PEG	Keine

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Schulte, Caroline (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie	Keine
Spinner, Christoph (Leitlinienkommission)	Nein	AstraZeneca, BBraun, Gilead Sciences, GSK, MSD, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Molecular Partners, Pfizer, Roche, Formycon, SOBI	AstraZeneca, BBraun, Copan, Gilead Sciences, GSK, MSD, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Molecular Partners, Pfizer, Roche, Formycon, SOBI	Gilead Sciences	AstraZeneca, BBraun, Gilead Sciences, GSK, MSD, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Molecular Partners, Pfizer, Roche, Formycon, SOBI	Nein	Mitglied: DAIG, DGI, IAS	Geringer COI im Abschnitt „Diagnostik“ Geringer COI im Abschnitt „Therapie“ Moderater COI im Abschnitt „Beratung und Nachsorge“ → Keine AG-Leitung im Bereich „Diagnostik“ → Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie“ → Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Beratung und Nachsorge“
Spornraft-Ragalder, Petra (Leitlinienkommission)	BZGA Begutachtung von Pat.-Infomaterial, IMPP: Erarbeitung Prüfungsfragen	Nein	Verschiedene Vorträge bei Kongressen, beim Klinikum und Umgebung, für Landesärztekammern, bei DSTIG, DÖAK, dagnä	Nein	Serokonverterstudie	Pfizer (Ehemann)	Mitglied: DDG, DKG (Kontaktdermatitisgruppe), DSTIG, DAIG, DGAKI, DGI, ABD	Geringer COI → Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie“
Sunderkötter, Cord (Leitlinienkommission)	Infectopharm, Janssen, Biotest	Pfizer, Boehringer Ingelheim, Biotest	InfectoPharm, Janssen-Cilag, DGIM	Thieme-Verlag, Elsevier, Springer	DFG, InfectoPharm	Nein	Mitglied: ADO, DSTIG, EADV, DDG, ADI-TD, Mandatsträger PEG	Geringer COI → Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie“
Vader, Isabell (Methodengruppe)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Marburger Bund, Wissenschaftliche Mitarbeiterin in den wissenschaftlichen Instituten der Institutionen der Selbstverwaltung	Keine

S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099)

Leitlinienreport – Stand: September 2024

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(ÄZQ: KBV und BÄK; Zi: KBV und KVen)	
Vester, Udo (Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN, DGKJ, DEGUM	Keine
Weigel, Friederike (Leitlinienkommission)	Pediatric Nephrology	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN, DGKJ, DGfN	Keine
Werner, Ricardo (Steuerungsgruppe, Methodengruppe, Leitlinienkommission)	Nein	Nein	Forum für med. Fortbildung, Vortrag zu STIs, Meet the Experts Academy UG	Nein	Keine persönlichen Mittel	Nein	Vorstandsmitglied: DSTIG Mitglied: DDG, DSTIG, DNEbM, EADV, IUSTI	Keine
Zeyen, Christoph (Methodengruppe)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DDG	Keine

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.



S3-Leitlinie Urethritis
**"Management der Urethritis bei männlichen*
Jugendlichen und Erwachsenen"**
(AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099)

Evidenzbericht

Version 1.0

Stand: 01.10.2024

Gültig bis: 30.09.2029

Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner¹

Susan Abunijela, M.Sc.²

Lisa Branke, M.Sc.²

Dr. med. Antonia Pennitz¹

Isabell Vader, MPH¹

Christoph Zeyen¹

Dr. phil. Klaus Jansen²

¹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin

² Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

Besondere Hinweise / Disclaimer

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen

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

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

Hinweis zur Finanzierung

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

Impressum

Federführende Fachgesellschaften

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Redaktion und Korrespondenz

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

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

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

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

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

Inhalt

Besondere Hinweise / Disclaimer.....	ii
Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen	ii
Hinweis zur Finanzierung	iii
Impressum.....	iii
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Grundlagen der Methodik	8
1.1 Vorbemerkung.....	8
2 Erregerepidemiologie der Urethritis	10
2.1 Fragestellung, Methoden und Reberchedokumentation	10
2.1.1 Fragestellungen / PICOS, Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.1.2 Besonderheiten der Methodik im Bereich der Epidemiologie.....	12
2.1.3 Reberchedokumentation und eingeschlossene Studien	13
2.1.4 Charakteristika der Studienpopulationen	14
2.1.5 Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien.....	15
2.2 Inhaltliche Ergebnisse zur Erregerepidemiologie.....	16
2.2.1 Männliche* Personen mit Symptomen einer Urethritis	16
2.2.2 Klinischer Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis.....	17
2.2.3 Klinischer Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis.....	18
2.2.4 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i>	19
2.2.5 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	20
2.2.6 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von <i>M. genitalium</i>	21
2.2.7 Fehlender Erregernachweis („idiopathische Urethritis“).....	22
2.2.8 Andere Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis	23
2.3 Diskussion	25
3 Diagnostik der Urethritis	27
3.1 Fragestellungen, Methoden und Reberchedokumentation.....	27
3.1.1 Fragestellungen	27
3.1.2 PICO-Fragestellung	27
3.1.3 Besonderheit der Methodik im Bereich der Diagnostik.....	29
3.1.4 Reberchedokumentation der eingeschlossenen Studien.....	31
3.1.5 Methodische Qualität der identifizierten systematischen Reviews.....	32
3.1.6 Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien und Studienpopulationen.....	32
3.2 Inhaltliche Ergebnisse zur Diagnostik.....	33
3.2.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische Urethritis.....	33

3.2.2	Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis.....	37
3.2.3	Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis	45
3.2.4	Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis	49
3.2.5	Point of Care Diagnostik	52
3.3	Diskussion	53
4	Therapie der Urethritis.....	55
4.1	Fragestellung, Methoden und Recherchedokumentation	55
4.1.1	Fragestellung	55
4.1.2	PICO-Fragestellung	55
4.1.3	Besonderheiten der Methodik im Bereich der Therapie	55
4.1.4	Recherchedokumentation und eingeschlossene Studien	58
4.1.5	Recherchedokumentation der Nachrecherche für den Wirkstoff „Delafloxacin“	60
4.1.6	Methodische Qualität der identifizierten systematischen Reviews.....	61
4.1.7	Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien.....	61
4.1.8	Charakteristika der Studienpopulation	62
4.2	Inhaltliche Ergebnisse zur Therapie.....	63
4.2.1	Kalkulierte antibiotische Therapie der gonorrhoeischen Urethritis	63
4.2.2	Kalkulierte antibiotische Therapie der nicht-gonorrhoeischen Urethritis	67
4.2.3	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i>	77
4.2.4	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	102
4.2.5	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>M. genitalium</i>	109
4.2.6	Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer <i>Mykoplasmen</i> oder <i>Ureaplasmen</i>	118
4.2.7	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>T. vaginalis</i>	120
4.2.8	Therapie der <i>idiopathischen Urethritis</i>	122
4.3	Diskussion	123
5	Referenzen	125
6	Anhang.....	138
6.1	Recherchestrategien	138
6.1.1	Erregerepidemiologie der Urethritis	138
6.1.2	Diagnostik der Urethritis	140
6.1.3	Therapie der Urethritis.....	146
6.2	Ergebnisse der Bewertung der Verzerrungsrisiken	163
6.2.1	Erregerepidemiologie der Urethritis	163
6.2.2	Diagnostik der Urethritis	215
6.2.3	Therapie der Urethritis.....	224
6.3	Im Volltextscreening ausgeschlossene Studien.....	228

6.3.1	Diagnostik der Urethritis	228
6.3.2	Therapie der Urethritis	240

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	GRADE evaluations in the epidemiological review for the urethritis guideline	13
Tabelle 2:	Urethrale Erregerepidemiologie bei männlichen* Personen mit symptomatischer Urethritis	16
Tabelle 3:	Urethrale Erregerepidemiologie nach Klassifikation einer symptomatischen Urethritis als nicht-gonorrhoeische Urethritis.....	18
Tabelle 4:	Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> ...	20
Tabelle 5:	Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	21
Tabelle 6:	Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von <i>M. genitalium</i>	22
Tabelle 7:	Anteil an Teilnehmern mit symptomatischer beziehungsweise nicht-gonorrhoeischer Urethritis mit fehlendem Erregernachweis nach Ausschluss von mindestens <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>M. genitalium</i>	23
Tabelle 8:	Anteil an Teilnehmern mit pharyngealem beziehungsweise rektalen Nachweis des selben Erregers wie urethral.....	24
Tabelle 9:	PICO-Schema: Diagnostische Fragestellungen	27
Tabelle 10:	GRADE evaluations in the diagnostic review for the urethritis guideline	30
Tabelle 11:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit des mikroskopischen Nachweises intraleukozytärer Diplokokken zur Differenzierung von GU und NGU.	36
Tabelle 12:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (<i>N. gonorrhoeae</i>).	38
Tabelle 13:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (<i>C. trachomatis</i>).	40
Tabelle 14:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (<i>M. genitalium</i>).	43
Tabelle 15:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der molekulargenetischen Resistenztestung von <i>N. gonorrhoeae</i> auf Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin.....	45
Tabelle 16:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der molekulargenetischen Resistenztestung von <i>M. genitalium</i> auf Resistenzen gegenüber Makroliden.	47
Tabelle 17:	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der mikrobiologischen Kultur zum Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich oder Urin.	49
Tabelle 18	Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der Point of Care Diagnostik zum Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	52
Tabelle 19	PICO-Schema: Therapie	55
Tabelle 20	GRADE evaluations in the therapeutic review for the urethritis guideline	57
Tabelle 21:	Primärstudien: Azithromycin vs. Doxycyclin	102
Tabelle 22	ROBINS-I Bewertung der nicht-randomisierten Studien	225

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Grundlagen der Methodik

1.1 Vorbemerkung

Zur Beantwortung der evidenzbasierten Leitlinienfragen wurden systematische Literaturrecherchen mit einem systematischen und standardisierten Ein- und Ausschluss von Studien, einer standardisierten Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität durchgeführt. Wenn dies möglich war, wurden gepoolte Effektschätzer in Metaanalysen berechnet, und das Vertrauen in die Effektschätzer nach der GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)-Methodik¹⁻³ bewertet.

Im vorliegenden Evidenzbericht sind die Methodik und Ergebnisse der systematischen Reviews der Literatur in den Kapiteln 2.1, 3.1, und 4.1 detailliert abgebildet. Eine Darstellung der Methodik der Leitlinienentwicklung findet sich in einem separaten Dokument (Leitlinienreport). Im Folgenden werden die für alle systematischen Reviews geltenden Informationen aufgezeigt.

Nach Festlegung der evidenzbasiert zu beantwortenden Leitlinienfragen erfolgten für die diagnostischen und die therapeutischen Fragestellungen systematische Recherchen zunächst nach dem Vorliegen aggregierter Evidenz (evidenzbasierte Leitlinien, systematische Reviews). Identifizierte Leitlinien/systematische Reviews wurden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung bewertet (Leitlinien: Leitlinienbewertungsinstrument AGREE-II,⁴ Domäne 3; systematische Reviews: AMSTAR 2 tool⁵).

Im nächsten Schritt erfolgten für die epidemiologischen, diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen systematische De novo-Recherchen nach Primärstudien (Medline, Embase und Cochrane CENTRAL). Die Auswahl geeigneter Studien erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextscreening) von zwei Methodiker*innen unabhängig. Für 15% der eingeschlossenen Primärstudien wurden die Datenextraktion (in standardisierten Tabellen) und die Bewertung des Verzerrungsrisikos von zwei Methodiker*innen unabhängig durchgeführt. Die Vorgehensweisen wurden abgeglichen und harmonisiert, sodass alle weiteren Publikationen von einer Person extrahiert und bewertet und die Ergebnisse von einer zweiten Person geprüft wurden. Für all diese Schritte gilt, dass im Falle von Diskrepanzen eine Diskussion und konsensuelle Entscheidungsfindung und wenn notwendig die Involvierung einer dritten Person erfolgte.

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk of Bias 2.0 Instrumentes von Cochrane⁶ für RCTs bzw. ROBINS-I von Cochrane⁷ für nicht-randomisierte Studien. Diagnostic accuracy-Studien wurden mit der Checkliste QUADAS-2⁸ und Studien zur Schätzung der Erregerepidemiologie mit der Checkliste von Hoy et al.⁹ bewertet. Soweit möglich und klinisch wie statistisch sinnvoll, erfolgte die Berechnung (gepoolter) Effektschätzer (Software: Review Manager,

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014; und Statistikprogramm R, R Core Team (2024). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>, Version 4.3.2).

Für den Evidenzbericht wurden die Vorgaben nach Cochrane¹⁰ und GRADE^{1,2} berücksichtigt. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer³ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, endpunktbezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias,¹¹ Präzision,¹² Konsistenz,¹³ Direktheit,¹⁴ Publikationsbias¹⁵). Um eine systematische und strukturierte Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen zu gewährleisten, wurden für die Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen GRADE Summary-of-Findings (SoF) Tabellen¹ verwendet.

2 Erregerepidemiologie der Urethritis

Die Urethritis kann durch ein breites Spektrum an infektiösen Pathogenen verursacht werden, das sowohl Bakterien, Viren und Pilze als auch Protozoen umfasst.^{16,17} Darüber hinaus kommen auch nicht-infektiöse Auslöser in Betracht.¹⁷ In einem erheblichen Anteil von Patienten* mit Beschwerden einer Urethritis kann keine Ursache identifiziert werden. In diesen Fällen hat sich in klinischen Studien die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.¹⁸

Eine detaillierte Erfassung und Berücksichtigung der Erregerepidemiologie ist für die Auswahl einer initialen kalkulierten antibiotischen Therapie von großer Bedeutung, unter anderem, um durch die Mitbehandlung häufiger Koinfektionen keine antimikrobiellen Resistenzen ungewollt zu befördern. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden Daten zur Erregerepidemiologie daher systematisch erfasst und dargestellt.

Ziel der erregerepidemiologischen Recherche war es, eine Abschätzung der zu erwartenden und für die Empfehlungen einer kalkulierten antibiotischen Therapie zu berücksichtigenden bakteriellen und sonstigen Pathogene zu bieten. Darüber hinaus sollten die erregerepidemiologischen Recherchen ermöglichen, die Prävalenz anderer sexuell übertragener Infektionen (andere anatomische Lokalisationen, andere Erreger) einzuordnen, um diese bei der Diagnostik, der kalkulierten Behandlung und der anschließenden Beratung zu berücksichtigen.

2.1 Fragestellung, Methoden und Recherchedokumentation

2.1.1 Fragestellungen / PICOS, Ein- und Ausschlusskriterien

Wie hoch ist die Prävalenz und Koprävalenz verschiedener sexuell übertragener Erreger von Urethritiden¹ in verschiedenen anamnestisch, klinisch und / oder labordiagnostisch definierten männlichen* Personenkollektiven?

Personenkollektive (P) und Subpopulationen

- Männliche* Personen mit Symptomen einer Urethritis (Dysurie, Pruritus, Ausfluss)
- Männliche* Personen mit klinischem Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis (purulenter Ausfluss und / oder intraleukozytäre Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung)

¹ Unter den möglichen und hier berücksichtigten Erregern der sexuell übertragenen Urethritis werden hier gefasst: *C. trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und sonstige Mykoplasmen / Ureaplasmen, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, Klebsiellen, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

- Männliche* Personen mit klinischem Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis (nicht-eitriger Ausfluss und / oder keine intraleukozytären Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung oder nach molekular- bzw. mikrobiologischem Ausschluss einer urethralen Gonokokkeninfektion)
- Männliche* Personen mit einem spezifischen Erregernachweis urethral (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*)
- Männliche* Personen mit persistierenden Symptomen nach Ausschluss bzw. Behandlung von *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*

Wenn möglich und sinnvoll, erfolgt eine stratifizierte Auswertung entlang der folgenden Gruppen:

- Heterosexuelle Männer (ohne sonstige Risikofaktoren)
- Männer, die Sex mit Männern haben (MSM)
- Trans Männer mit Neophallus/Neopenis
- Trans Frauen mit genital männlichem Phänotyp
- PrEP-Nutzer*
- Männer*, die mit HIV leben
- Sexworker*
- Immunkompromittierte Patienten* (z.B. iatrogen nach Organtransplantation oder unter Chemotherapie, bei HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie bzw. CD4-positiven T-Zellen < 200/μL)

Interventionen (I)

- NAT / PCR auf definierte sexuell übertragene Erreger der Urethritis² aus einem urethralen Abstrich oder Erststrahlurin
- Mikrobiologische Kultur auf definierte sexuell übertragene Erreger der Urethritis aus einem urethralen Abstrich
- Bei männlichen* Personen mit spezifischem Erregernachweis (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* oder *M. genitalium*) urethral: NAT / PCR aus rektalem und pharyngealem Abstrich
- Bei männlichen* Personen mit spezifischem Nachweis (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* oder *M. genitalium*) urethral: serologisches Screening auf Koinfektionen (HIV, Syphilis, Hepatitis A, B, C)

² Unter den möglichen und hier berücksichtigten Erregern der sexuell übertragenen Urethritis werden hier gefasst: *C. trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und sonstige Mykoplasmen / Ureaplasmen, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, Klebsiellen, *E. coli*, *Hämophilus ssp.*, *N. meningitidis*, HSV 1/2, Adenoviren, CMV, EBV, *Candida ssp.*

Outcomes (O)

Prävalenz und Koprävalenz der verschiedenen untersuchten Erreger bei Personen der oben definierten Gruppen.

Studientypen (S)

Querschnitts- und Kohortenstudien mit den unter „Populationen und Subpopulationen“ definierten Personenkollektiven als Studienpopulation bzw. separater Berichterstattung der definierten Personenkollektive.

Einschlusskriterien

- Studien aus europäischen Ländern, sowie Israel, Russland, Türkei
- Publikationssprache: Englisch, Deutsch
- Einschluss von seit dem Jahr 2000 publizierten Daten, um eine aktuelle Datenlage zu erhalten
- Mindestens 25 Teilnehmende, zu denen Ergebnisse berichtet werden
- Mindestens 80% der eingeschlossenen Studienpopulation musste einem der genannten Kollektive entsprechen.

2.1.2 Besonderheiten der Methodik im Bereich der Epidemiologie

2.1.2.1 Berechnung gepoolter Prävalenzschätzer

Die Berechnung von Prävalenzschätzern mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) erfolgte für den epidemiologischen Review mit dem Statistikprogramm R (R Core Team (2024). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>, Version 4.3.2) unter Verwendung der Softwarepakete meta (Schwarzer, 2024, Version 7.0-0) und metafor (Viechtbauer, 2023, Version 4.4-0). Zur Bestimmung der Prävalenzraten mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) aus den einzelnen Studien wurden unter der Annahme einer Normalverteilung die logarithmierten Prävalenzen und entsprechende Standardfehler verwendet. Anschließend wurden, soweit möglich, gepoolte Effektschätzer berechnet; hierfür wurde ein Random-Effects-Modell zugrunde gelegt. Die Berechnung der Zwischen-Studien-Heterogenität erfolgte mittels DerSimonian-Laird Tau-Quadrat-Schätzer.

2.1.2.2 Risk of Bias-Bewertung

Die Qualität der Studien zur Schätzung der Erregerepidemiologie wurde mit der Checkliste von Hoy et al.⁹ bewertet. Diese ermöglicht eine abschließende Gesamtwertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie als gering, moderat oder hoch.

2.1.2.3 GRADE-Bewertung

Für die GRADE-Bewertung der gepoolten Prävalenzschätzer wurden die in **Tabelle 1** dargestellten Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 1: GRADE evaluations in the epidemiological review for the urethritis guideline

Domain	Criteria	Effect on the GRADE evaluation
Risk of bias	Low risk of bias	No downrating
	Moderate or high risk of bias	Downrating -1
	When more than one study contributed data, the highest risk of bias rating was considered.	
Inconsistency	Only one contributing study	No downrating
	Evaluation on the basis of a visual inspection of the effect estimates and their confidence intervals, and consideration of statistical heterogeneity (I^2)	Downrating up to -1
Indirectness	Patients with symptomatic urethritis, GU, NGU, confirmed urethral infection (CT, NG, MG)	No downrating
	If majority of patients belonged to one subgroup (e.g. MSM, PrEP users, living with HIV) this was reported rather than rating down	
Imprecision	Confidence interval does not span over 10% or more of a prevalence range and the contributing studies included at least 500 patients overall	No downrating
	Confidence interval spans over >10% OR number of study participants included for that prevalence estimate of less than 500	Downrating -1
	Confidence interval spans over >10% AND number of study participants included for that prevalence estimate of less than 500	Downrating -2
Publication bias	Not detected	No downrating
	Detected (e.g., using funnel plots, performed if at least ten studies contributed data to one outcome)	Downrating -1

2.1.3 Recherchedokumentation und eingeschlossene Studien

Die Suche erfolgte am 14.09.2022 mittels der im Anhang (siehe Kapitel 6.1.1) dargestellten Suchstrategie. Es wurden insgesamt 5.320 Treffer identifiziert, dublettenbereinigt 3.915. Im Titel- und Abstractscreening wurden 581 Publikationen eingeschlossen, von denen 84 Publikationen in der Volltextbewertung eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurden zwei Studien im Rahmen der Handsuche eingeschlossen. In den zuletzt 85 eingeschlossenen Publikationen¹⁹⁻¹⁰³ wurden 86 Studien berichtet. Das Prisma-Flowchart¹⁰⁴ zeigt die Ein- und Ausschlüsse der unterschiedlichen Stadien der Studienselktion.

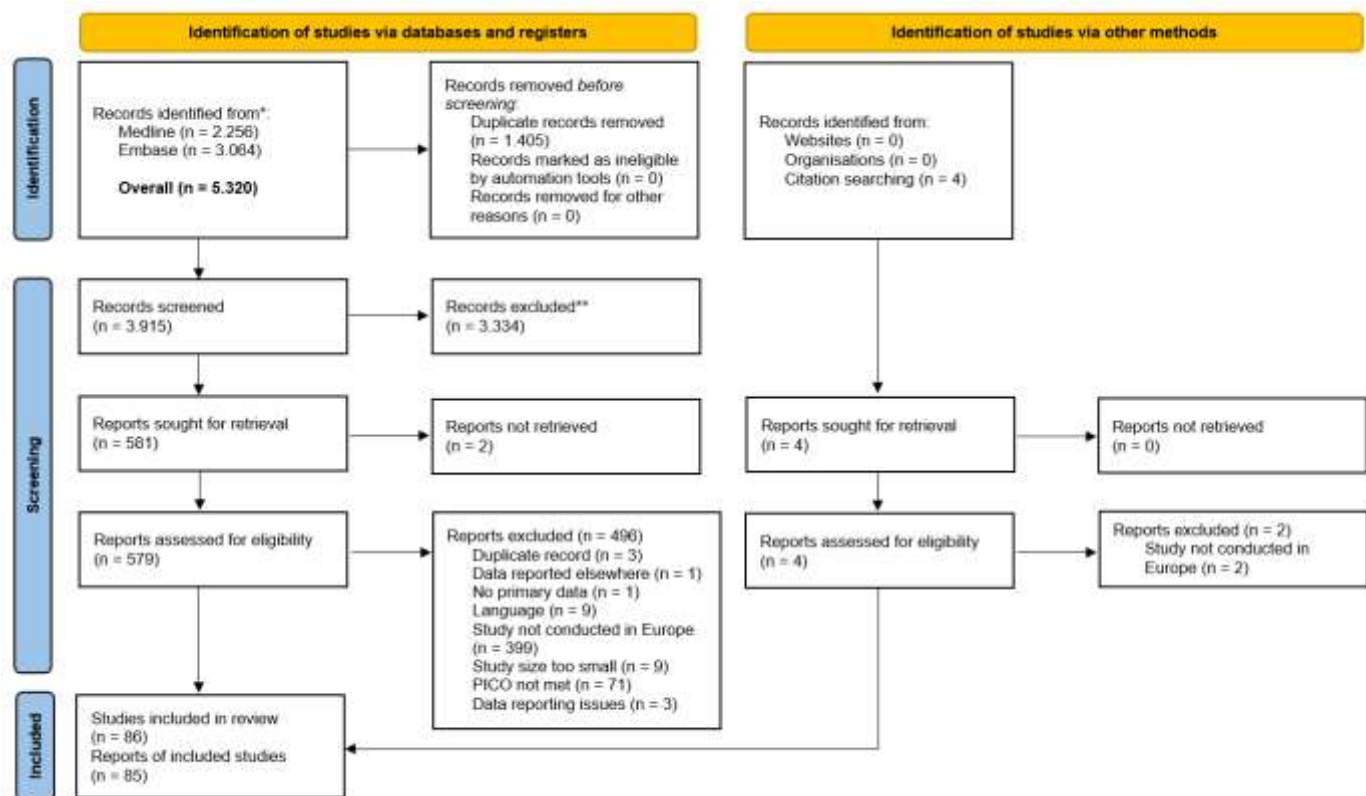


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart für die Studienselektion epidemiologischer Studien, nach Page et al. 2021¹⁰⁴

2.1.4 Charakteristika der Studienpopulationen

Es erfolgte eine Analyse entlang der unter **Kapitel 2.1.1** dargestellten Studienpopulationen. Darüber hinaus wurde beachtet, die Ergebnisse entlang der folgenden Kategorien zu stratifizieren: Heterosexuelle Männer (ohne sonstige Risikofaktoren); Männer*, die Sex mit Männern haben (MSM); PrEP-Nutzer*; Männer*, die mit HIV leben; Sexworker*; immunkompromittierte Patienten* (z.B. iatrogen nach Organtransplantation oder unter Chemotherapie, bei HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie bzw. CD4-positiven T-Zellen < 200/μL). Die Ergebnisse sind im folgenden **Kapitel 2.2** (Inhaltliche Ergebnisse zur Erregerepidemiologie) detailliert dargestellt.

Während Informationen zur sexuellen Orientierung der eingeschlossenen Stichproben in 38 der 85 eingeschlossenen Studien vorlagen (44,7%),^{23,24,26,29,30,33,35,37,38,42,45,46,48,52-55,58,61,63-66,70,71,73,74,79,80,83,84,91,93,95,96,98,99,105} wurden zu den anderen Kategorien (PrEP-Nutzung, HIV-Infektion, Tätigkeit im Sexwork, Einschränkung des Immunsystems) in nur wenigen Studien Aussagen getroffen.

Für die Ergebnisse zur Erregerepidemiologie sind daher im folgenden Kapitel Informationen zur sexuellen Orientierung besonders hervorgehoben, wenn es sich bei den für die jeweilige Analyse eingeschlossenen Studienpopulation um Teilnehmende mit einem ausschließlichen, hohen oder fehlenden

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Anteil MSM handelt. Wenn in den Studien, deren Ergebnisse in die gepoolten Prävalenzschätzer eingeflossen sind, gemischte Populationen eingeschlossen wurden, oder in den Studien fehlende Angaben zu den Anteilen an heterosexuellen Männern und MSM vorlagen, sind diese nicht spezifisch hervorgehoben.

Über die anderen genannten Subpopulationen (PrEP-Nutzer*; Männer*, die mit HIV leben; Sexworker*; immunkompromittierte Patienten*) lassen sich anhand der von uns identifizierten Daten nur indirekte Aussagen ableiten.

Darüber hinaus wurden in den systematischen Recherchen keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben. Die Daten zur Erregerepidemiologie und Koinfektionen lassen daher nur indirekte Rückschlüsse auf trans Personen, insbesondere trans Personen mit Neopenis/Neophallus, zu.

2.1.5 Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien

Eine detaillierte tabellarische Darstellung jedes Bewertungsisems der Checkliste von Hoy et al.⁹ einschließlich einer Begründung der Bewertung jeder Studie findet sich im **Anhang (Kapitel 6.2.1)**.

Im Rahmen der Gesamtwertung des Verzerrungsrisikos jeder Einzelstudie („Summary item on the overall risk of study bias“) wurde der überwiegenden Mehrheit der eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungsrisiko zugeordnet (82 von 87 Studien, 94,3%).^{19-25,27-53,55-62,65-96,98-103} Ein moderates Risiko wurde nur vier Studien^{26,54,64,97} (4,6%) zugeordnet und ein geringes Verzerrungsrisiko nur einer der eingeschlossenen Studien⁶³ (1,1%). Der wichtigste Grund für das sehr häufig als hoch bewertete Verzerrungsrisiko war eine nicht gegebene oder fragliche Repräsentativität der in den Studien eingeschlossenen Stichproben: In der überwiegenden Mehrheit der Studien handelte es sich um mono- oder teilweise bizenrische Erhebungen, in deren Rahmen prospektiv oder retrospektiv Patienten der Regelversorgung eingeschlossen wurden. Nur vereinzelt handelte es sich um multizentrische Studien, bei denen eine erhebliche Anzahl an Zentren an der Rekrutierung beteiligt war, so dass anzunehmen ist, dass eine für die Versorgungsregion repräsentative Stichprobe untersucht wurde.^{26,54,63,64,97} In keinem Fall erfolgte die Untersuchung einer Zufallsstichprobe der Allgemeinbevölkerung, basierend auf einem Zensus. Oftmals fehlten wichtige Angaben zum untersuchten Personenkollektiv wie etwa zur sexuellen Orientierung oder anderen demographischen bzw. klinischen Charakteristika der Stichprobe.

2.2 Inhaltliche Ergebnisse zur Erregerepidemiologie

2.2.1 Männliche* Personen mit Symptomen einer Urethritis

Es wurden 44 Studien identifiziert, in deren Rahmen das urethral zu identifizierende Erregerspektrum bei Männern* mit Symptomen einer Urethritis (z.B. urethraler Ausfluss, Dysurie, Juckreiz, Brennen) untersucht wurde.^{20,22,27,29,32,33,35,36,39,41-44,48-51,54,57,59,61,64-66,68,71,75-77,80,81,84,85,87-90,94,95,97,100-103}

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl eingeschlossener Studien für jede Metaanalyse, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I^2 als Maß für die Heterogenität sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

Für alle berechneten Prävalenzschätzer gilt, dass in den jeweils beitragenden Studien keine Angaben zur sexuellen Orientierung der eingeschlossenen Studienteilnehmer gemacht wurden oder eine gemischte Stichprobe aufgenommen wurde. Die Daten beziehen sich daher auf eine gemischte, nicht vorselektierte Population.

Tabelle 2: Urethrale Erregerepidemiologie bei männlichen* Personen mit symptomatischer Urethritis

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
<i>C. trachomatis</i> , Serovare D-K oder keine Information	18% (95%-KI: 15–22%), 34 Studien (33 Publikationen), ^{20,22,27,29,32,33,36,39,42-44,48-51,59,61,64-66,68,75,76,80,81,85,89,94,95,97,100,101,103} 10.319 Teiln., $I^2=95\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>C. trachomatis</i> , Serovare L1-L3	Keine Daten	
<i>N. gonorrhoeae</i>	14% (95%-KI: 10–18%), 30 Studien, ^{20,22,29,33,42,43,48-51,57,61,65,66,68,71,76,77,80,81,85,87,88,90,94,95,100-103} 10.057 Teiln., $I^2=96\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>U. urealyticum</i>	15% (95%-KI: 9–22%), 8 Studien, ^{22,43,61,76,85,89,100,101} 3.411 Teiln., $I^2=94\%$	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
	Anmerkung: die Relevanz von <i>U. urealyticum</i> als Ursache für eine symptomatische Urethritis ist nach Einschätzung der Leitlinienkommission im Einzelfall zu prüfen.	
<i>M. genitalium</i>	13% (95%-KI: 10–16%), 20 Studien, ^{22,33,35,43,48,49,54,59,61,65,66,75,81,84,85,90,94,95,101,103} 5.177 Teiln., $I^2=88\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>Haemophilus ssp.</i>	7% (95%-KI: 3–17%), 4 Studien, ^{41,76,100,101} 3.163 Teiln., $I^2=97\%$	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>U. parvum</i>	6% (95%-KI: 3–12%),	GRADE +OOO, sehr gering

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
	2 Studien, ^{22,85} 280 Teiln., I ² =51%,	(Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
	Anmerkung: nach Einschätzung der Leitlinienkommission handelt es sich bei Nachweis von <i>U. parvum</i> in der Regel um eine Kolonisation der Urethralschleimhaut.	
<i>M. hominis</i>	3% (95%-KI: 2–5%), 6 Studien, ^{22,43,76,85,89,100} 3.170 Teiln., I ² =63%	GRADE +++O, moderat (Risk of Bias)
	Anmerkung: nach Einschätzung der Leitlinienkommission handelt es sich bei Nachweis von <i>U. parvum</i> in der Regel um eine Kolonisation der Urethralschleimhaut.	
<i>T. vaginalis</i>	2% (95%-KI: 2–3%), 7 Studien, ^{43,49,61,81,85,95,100} 3.199 Teiln., I ² =21%	GRADE +++O, moderat (Risk of Bias)
<i>Candida ssp.</i>	2% (95%-KI: 0–13%), 3 Studien, ^{76,85,100} 2.763 Teiln., I ² =93%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>G. vaginalis</i>	1% (95%-KI: 0–30%), 3 Studien, ^{85,100,101} 2.430 Teiln., I ² =98%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>N. meningitidis</i>	Keine Daten	
<i>Str. agalactiae</i>	3% (95%-KI: 1–18%), 2 Studien, ^{76,100} 2.592 Teiln., I ² =95%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>Str. pneumoniae</i>	Keine Daten	
<i>S. aureus</i>	1% (95%-KI: 0–2%), 1 Studie, ⁷⁶ 491 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>E. coli</i>	0% (95%-KI: 0–3%), 2 Studien, ^{76,100} 2.592 Teiln., I ² =88%	GRADE +++O, moderat (Risk of Bias)
<i>HSV 1 / 2</i>	0% (95%-KI: 0–4%), 2 Studien, ^{85,100} 2.272 Teiln., I ² =84%	GRADE +++O, moderat (Risk of Bias)
<i>Adenovirus</i>	Keine Daten	

2.2.2 Klinischer Verdacht auf eine gonorrhöische Urethritis

Es wurden keine Studien identifiziert, in denen das urethrale Erregerspektrum bei männlichen* Personen mit klinischem Verdacht auf eine gonorrhöische Urethritis untersucht wurde. Ein klinischer Verdacht auf eine gonorrhöische Urethritis würde sich etwa aus der Beobachtung eines purulenten Ausflusses und/oder intraleukozytärer Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung ergeben.

Es wurden jedoch Studien eingeschlossen, die das Spektrum der Koinfektionen bei einer molekular- oder mikrobiologisch nachgewiesenen urethralen Infektion mit *N. gonorrhoeae* untersuchten. Ergebnisse dieser Studien werden in **Kapitel 2.2.4** („Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*“) berichtet.

2.2.3 Klinischer Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis

Es wurden insgesamt 18 Studien identifiziert, in denen das urethrale Erregerspektrum bei männlichen* Personen mit klinischem und / oder mikroskopischem Verdacht auf eine nicht-gonorrhoeische Urethritis untersucht wurde, d.h. bei Vorliegen von nicht-eitrigem Ausfluss und / oder fehlendem Nachweis intraleukozytärer Diplokokken in der Methylenblau-/Gramfärbung).^{21,30,31,45,46,55,56,58,62,72-74,78,82,91,93,98,105}

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I^2 als Maß für die Heterogenität sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

Wenngleich in einzelnen der hier eingeschlossenen Studien ausschließlich⁷³ oder mehrheitlich^{58,98} MSM eingeschlossen wurden, und in einzelnen Studien ausschließlich^{55,60,93} oder nahezu ausschließlich^{30,91} heterosexuelle Männer, gilt für alle berechneten Prävalenzschätzer, dass in der Gesamtschau der beitragenden Studien eine gemischte oder nicht spezifizierte Stichprobe untersucht wurde. Die Daten beziehen sich daher auf eine gemischte, nicht vorselektierte Population.

Tabelle 3: Urethrale Erregerepidemiologie nach Klassifikation einer symptomatischen Urethritis als nicht-gonorrhoeische Urethritis

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
<i>C. trachomatis</i> , Serovare D-K oder keine Information	26% (95%-KI: 21–31%), 16 Studien, ^{21,30,31,45,46,55,56,58,62,72,74,82,91,93,98,105} 4.779 Teiln., $I^2=89\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>C. trachomatis</i> , Serovare L1-L3	Keine Daten	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Keine Daten / zum Teil mikroskopisch und zusätzlich labordiagnostisch ausgeschlossen.	
<i>U. urealyticum</i>	20% (95%-KI: 11–33%), 6 Studien, ^{30,45,46,62,82,91} 847 Teiln., $I^2=92\%$	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>M. genitalium</i>	17% (95%-KI: 11–26%), 12 Studien, ^{21,30,31,45,46,55,56,72,73,78,98,105}	GRADE +OOO, sehr gering

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
	4.596 Teiln., I ² =96%	(Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)
<i>Haemophilus ssp.</i>	5% (95%-KI: 3–9%), 1 Studie, ⁴⁵ 187 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>U. parvum</i>	16% (95%-KI: 11–22%), 1 Studie, ⁴⁵ 187 Teiln.	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, 2x Imprecision)
<i>M. hominis</i>	8% (95%-KI: 2–29%), 2 Studien, ^{62,91} 285 Teiln., I ² =89%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, 2x Imprecision, Inconsistency)
<i>T. vaginalis</i>	1% (95%-KI: 0–3%), 4 Studien, ^{45,74,91,98} 584 Teiln., I ² =0%	GRADE +++O, moderat (Risk of Bias)
<i>Candida ssp.</i>	1% (95%-KI: 0–3%), 1 Studie, ⁹¹ 235 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>G. vaginalis</i>	1% (95%-KI: 0–3%), 1 Studie, ⁹¹ 235 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>N. meningitidis</i>	1% (95%-KI: 0–4%), 1 Studie, ⁴⁵ 187 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>Str. agalactiae</i>	Keine Daten	
<i>Str. pneumoniae</i>	1% (95%-KI: 0–4%), 1 Studie, ⁴⁵ 187 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>E. coli</i>	Keine Daten	
<i>S. aureus</i>	Keine Daten	
<i>HSV 1 / 2</i>	4% (95%-KI: 2–6%), 2 Studien, ^{45,91} 422 Teiln., I ² =0%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>Adenovirus</i>	3% (95%-KI: 1–6%), 1 Studie, ⁴⁵ 187 Teiln.	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>EBV</i>	21% (95%-KI: 15–30%), 1 Studie, ³⁰ 112 Teiln.	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, 2x Imprecision)

2.2.4 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*

Es wurden insgesamt 17 Studien identifiziert, in denen das Spektrum an urethralen Koinfektionen bei männlichen* Personen mit molekular- oder mikrobiologischem urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae* berichtet wurde.^{19,20,25,26,28,33,34,42,43,48,61,70,76,86,94-96,101,102}

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I² als Maß für die Heterogenität

sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

In der Mehrheit der hier eingeschlossenen Studien wurde die sexuelle Orientierung der Teilnehmenden nicht berichtet. Wenngleich in einzelnen der hier eingeschlossenen Studien ein hoher Anteil an MSM eingeschlossen wurde,^{26,33,48,70} und in einzelnen Studien ausschließlich heterosexuelle Männer,^{42,95,96} gilt für alle berechneten Prävalenzschätzer, dass in der Gesamtschau der beitragenden Studien eine gemischte oder nicht spezifizierte Stichprobe untersucht wurde. Die Daten beziehen sich daher auf eine gemischte, nicht vorselektierte Population.

Tabelle 4: Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
<i>C. trachomatis</i> , Serovare D-K oder keine Information	21% (95%-KI: 17–26%), 19 Studien, ^{19,20,25,26,28,33,34,42,43,48,61,70,76,86,94-96,101,102} 2.015 Teiln., I ² =74%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>C. trachomatis</i> , Serovare L1-L3	Keine Daten	
<i>U. urealyticum</i>	19% (95%-KI: 10–33%), 5 Studien, ^{19,34,43,61,101} 174 Teiln., I ² =32%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, 2x Imprecision)
<i>M. genitalium</i>	11% (95%-KI: 6–18%), 9 Studien, ^{28,33,43,48,61,94-96,101} 897 Teiln., I ² =61%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>T. vaginalis</i>	Keine Daten	

2.2.5 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *C. trachomatis*

Es wurden insgesamt 27 Studien identifiziert, in denen das Spektrum an urethralen Koinfektionen bei männlichen* Personen mit molekularbiologischem urethralem Nachweis von *C. trachomatis* berichtet wurde.^{21,24,25,28,33,34,40,42,43,46,48,52,56,59,61,67,75,76,79,86,89,94-96,98,101,105} Zusätzlich wurden zwei Studien identifiziert, die im Rahmen einer Genotypisierung den Anteil der Serovare L1 – L3 unter den urethral nachgewiesenen Chlamydieninfektionen berichteten.^{23,38}

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I² als Maß für die Heterogenität

sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

In der Mehrheit der hier eingeschlossenen Studien wurde die sexuelle Orientierung der Teilnehmenden nicht berichtet. Wenngleich in einzelnen der hier eingeschlossenen Studien ein hoher Anteil an MSM eingeschlossen wurde,^{33,46,48,98} und in einzelnen Studien ausschließlich heterosexuelle Männer,^{42,52,95,96,105} gilt für alle berechneten Prävalenzschätzer, dass in der Gesamtschau der beitragenden Studien eine gemischte oder nicht spezifizierte Stichprobe untersucht wurde. Die Daten beziehen sich daher auf eine gemischte, nicht vorselektierte Population. Eine Ausnahme stellen die Daten zum Anteil an L1 – L3 Serovaren unter den urethral nachgewiesenen *C. trachomatis*-Infektionen, die aus Studien stammen, in denen ausschließlich MSM eingeschlossen wurden. Eine Aussage zum Anteil an L1 – L3 Serovaren an urethralen Chlamydien-Infektionen lässt sich daher für heterosexuelle Männer nur indirekt ableiten.^{23,38}

Tabelle 5: Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis*

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
<i>C. trachomatis</i>, Serovare L1 – L3	Von den urethralen <i>C. trachomatis</i> -Nachweisen waren L1-L3 Serovar: 2% (95%-KI: 1–3%), 2 Studien, ^{23,38} 490 Teiln., 100% MSM , I ² =0%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Indirectness)
<i>N. gonorrhoeae</i>	11% (95%-KI: 6–17%), 18 Studien, ^{24,25,28,33,34,42,43,48,52,61,67,76,79,86,94-96,101} 3.574 Teiln., I ² =94%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Inconsistency, Imprecision)
<i>U. urealyticum</i>	12% (95%-KI: 8–17%), 6 Studien, ^{34,43,46,61,76,89} 241 Teiln., I ² =0%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
<i>M. genitalium</i>	10% (95%-KI: 7–15%), 17 Studien, ^{21,28,33,34,40,43,46,56,59,61,75,94-96,98,101,105} 1.663 Teiln., I ² =80%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>T. vaginalis</i>	2% (95%-KI: 1–8%), 2 Studien, ^{61,98} 100 Teiln., I ² =0%	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)

2.2.6 Urethrale Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *M. genitalium*

Es wurden insgesamt 23 Studien identifiziert, in denen das Spektrum an urethralen Koinfektionen bei männlichen* Personen mit molekularbiologischem urethralem Nachweis von *M. genitalium* berichtet wurde.^{21,28,33-35,40,43,46,48,49,54,56,59,61,65,69,75,94-96,98,101,105}

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I^2 als Maß für die Heterogenität sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

In der Mehrheit der hier eingeschlossenen Studien wurde die sexuelle Orientierung der Teilnehmenden nicht berichtet. Wenngleich in einzelnen der hier eingeschlossenen Studien ein hoher Anteil an MSM eingeschlossen wurde,^{33,35,46,48,98} und in einzelnen Studien ausschließlich heterosexuelle Männer, gilt für alle berechneten Prävalenzschätzer, dass in der Gesamtschau der beitragenden Studien eine gemischte oder nicht spezifizierte Stichprobe untersucht wurde. Die Daten beziehen sich daher auf eine gemischte, nicht vorselektierte Population.

Tabelle 6: Urethrale Koinfektionen bei Patienten* mit urethralem Nachweis von *M. genitalium*

Erreger	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
<i>C. trachomatis</i> , Serovare D-K oder keine Information	13% (95%-KI: 9–19%), 21 Studien, ^{21,28,33,34,40,43,46,49,54,56,59,61,65,69,75,94-96,98,101,105} 1.248 Teiln., $I^2=74\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Inconsistency)
<i>N. gonorrhoeae</i>	12% (95%-KI: 7–19%), 12 Studien, ^{28,33,35,43,48,61,65,69,94-96,101} 907 Teiln., $I^2=69\%$	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Inconsistency, Imprecision)
<i>U. urealyticum</i>	13% (95%-KI: 6–27%), 6 Studien, ^{34,35,43,46,61,101} 92 Teiln., $I^2=27\%$	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, 2x Imprecision)
<i>T. vaginalis</i>	2% (95%-KI: 1–5%), 3 Studien, ^{49,69,98} 194 Teiln., $I^2=0\%$	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)

2.2.7 Fehlender Erregernachweis („idiopathische Urethritis“)

Bei einem erheblichen Anteil männlicher* Jugendlicher und Erwachsener mit Beschwerden einer Urethritis kann trotz einer umfassenden Erregerdiagnostik keine Ursache identifiziert werden.¹⁰⁶ Wenngleich keine einheitliche Definition in Hinblick auf das Spektrum diagnostisch auszuschließender Erreger und nicht-infektiöser Ursachen existiert, hat sich in klinischen Studien die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.^{18,106-111} In diesen Studien war der Ausschluss einer Infektion mit *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, und zum Teil auch einer Infektion mit *T. vaginalis*, *U. urealyticum*, Adenoviren und Herpes simplex Virus 1 und 2 Voraussetzung für die Klassifikation als *idiopathische Urethritis*.^{18,106-111} Für den Einschluss von Studien im Rahmen der vorliegenden systematischen

Recherche wurde der Ausschluss von mindestens *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium* zugrunde gelegt, um Daten für den Anteil an Patienten mit fehlendem Erregernachweis aus Studien zu extrahieren.

Im Rahmen der systematisch ausgewerteten Studien wurden 11 Studien identifiziert, in denen Patienten mit symptomatischer Urethritis eingeschlossen wurden, und die den fehlenden Nachweis eines Erregers explizit berichteten.^{22,33,43,48,61,66,76,85,95,100,103} Darüber hinaus wurden vier Studien identifiziert, in denen Patienten mit nicht-gonorrhöischer Urethritis eingeschlossen wurden und die den Anteil an Patienten mit fehlendem Erregernachweis explizit berichteten.^{45,46,72,73}

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I^2 als Maß für die Heterogenität sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

Tabelle 7: Anteil an Teilnehmern mit symptomatischer beziehungsweise nicht-gonorrhöischer Urethritis mit fehlendem Erregernachweis nach Ausschluss von mindestens *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*

Population	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
Teilnehmer mit symptomatischer Urethritis	43% (95%-KI: 34–53%), 11 Studien, ^{22,33,43,48,61,66,76,85,95,100,103} 6.117 Teiln., $I^2=97%$,	GRADE +OOO (Risk of Bias, Inconsistency, Imprecision)
Teilnehmer mit nicht-gonorrhöischer Urethritis	60% (95%-KI: 32–83%), 4 Studien, ^{45,46,72,73} 3.509 Teiln., $I^2=99%$,	GRADE +OOO (Risk of Bias, Inconsistency, Imprecision)

2.2.8 Andere Koinfektionen bei urethralem Erregernachweis

In fünf Studien wurde die Frequenz von rektalen und pharyngealen Koinfektionen mit demselben Erreger bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* berichtet.^{23,63,70,83,99} In nahezu allen dieser Studien wurden ausschließlich MSM berichtet,^{23,63,83,99} nur in einer der Studien wurde der Anteil pharyngealer *N. gonorrhoeae*-Infektionen bei urethralem *N. gonorrhoeae*-Nachweis in einer gemischten Population mit einem Anteil an heterosexuellen Männern von 48% berichtet.⁷⁰

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die berechneten Prävalenzschätzer, die Anzahl in jeder Metaanalyse eingeschlossener Studien, die Anzahl untersuchter Teilnehmer, I^2 als Maß für die Heterogenität

sowie die GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer einschließlich der Begründung für eine etwaige Herabstufung des Vertrauens.

Tabelle 8: Anteil an Teilnehmern mit pharyngealem beziehungsweise rektalen Nachweis des selben Erregers wie urethral

Erreger und Lokalisation	Prävalenzschätzer	GRADE-Bewertung
Pharyngeale <i>N. gonorrhoeae</i> -Koinfektion bei urethralem <i>N. gonorrhoeae</i> -Nachweis	19% (95%-KI: 10–33%), 3 Studien, ^{63,70,83} 2.426 Teiln., 89% MSM, I²=95%	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency, Indirectness)
	5% (95%-KI: 3–9%), 1 Studie, ⁷⁰ 266 Teiln., heterosexuelle Männer	GRADE ++OO, gering (Risk of Bias, Imprecision)
Rektale <i>N. gonorrhoeae</i> -Koinfektion bei urethralem <i>N. gonorrhoeae</i> -Nachweis	30% (95%-KI: 15–51%), 4 Studien, ^{63,70,83,99} 2.197 Teiln., 100% MSM, I²=95%,	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency, Indirectness)
Pharyngeale <i>C. trachomatis</i> -Koinfektion bei urethralem <i>C. trachomatis</i> -Nachweis	14% (95%-KI: 12–17%), 1 Studie, ⁶³ 634 Teiln., 100% MSM, 14% PLWH	GRADE +++O, moderat (Indirectness)
Rektale <i>C. trachomatis</i> -Koinfektion bei urethralem <i>C. trachomatis</i> -Nachweis	22% (95%-KI: 10–42%), 4 Studien, ^{23,63,83,99} 928 Teiln., 100% MSM, I²=95%,	GRADE +OOO, sehr gering (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency, Indirectness)

Die Frequenz an rektalen und pharyngealen Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *M. genitalium* wurde in keiner Studie berichtet.

In drei Studien wurde der Anteil an Teilnehmenden mit Nachweis von *N. gonorrhoe* bzw. *C. trachomatis* urethral berichtet, bei dem zusätzlich eine Syphilis diagnostiziert wurde.^{42,67,86} Es bleibt jedoch aufgrund der Berichterstattung in den Studien unklar, ob es sich bei den berichteten Fällen um neu diagnostizierte Syphilisinfectionen handelt. Für Patienten mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis* urethral wurde eine Koprävalenz der Syphilis von **2% (95%-KI: 0–16%)** [3 Studien,^{42,67,86} 1.219 Teiln., I²=92%, **GRADE +OOO, sehr gering** (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)] berichtet; für Patienten mit urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae* eine Koprävalenz der Syphilis von **3% (95%-KI: 1–8%)** [1 Studie,⁸⁶ 117 Teiln., **GRADE ++OO, gering** (Risk of Bias, Imprecision)].

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

In vier Studien wurde der Anteil an Teilnehmenden mit Nachweis von *N. gonorrhoe* bzw. *C. trachomatis* urethral berichtet, bei dem zusätzlich *Condylomata acuminata* diagnostiziert wurden.^{42,52,67,86} Für Patienten mit urethralem Nachweis von *C. trachomatis* urethral wurde eine Koprävalenz von *Condylomata acuminata* von **10% (95%-KI: 6–17%)**, [4 Studien,^{42,52,67,86} 1.681 Teiln., I²=86%, **GRADE +OOO, sehr gering** (Risk of Bias, Imprecision, Inconsistency)] berichtet; für Patienten mit urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae* eine Koprävalenz von *Condylomata acuminata* von **9% (95%-KI: 5–16%)** [1 Studie,⁸⁶ 117 Teiln., **GRADE +OOO, sehr gering** (Risk of Bias, 2x Imprecision)].

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

2.3 Diskussion

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und –aufarbeitung konnte eine erhebliche Anzahl an Studien identifiziert werden, die für die hier zu beantwortenden Fragestellungen relevante Daten berichteten. Zu nahezu allen relevanten Teilaspekten konnten so Daten gewonnen und generiert werden. Basierend auf einer systematischen Beurteilung des Risikos für Verzerrung und der Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien, sowie der Präzision und Direktheit der berechneten Effektschätzer wurde das Vertrauen in die berechneten Prävalenzschätzer bewertet.

Die folgenden Limitationen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden:

- Die Identifikation von Studien, die epidemiologische Fragestellungen beantworten, ist in der Regel nicht so zuverlässig wie etwa die Identifikation von Interventionsstudien. Trotz einer sehr umfangreichen Recherchestrategie, die in zwei verschiedenen Datenbanken angewandt wurde, ist es wahrscheinlich, dass nicht alle relevanten Studien identifiziert wurden.
- Überwiegend GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer von „sehr gering“ oder „gering“, daher ist davon auszugehen, dass die wahren Prävalenzen zum Teil substantiell von den berechneten Prävalenzschätzern abweichen. Die wichtigsten Gründe dafür waren:
 - Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien: meist mono- oder bizenrische Studien unter retro- oder prospektivem Einschluss konsekutiver Patienten und daher limitierte Repräsentativität der berichteten Daten.
 - Heterogenität der Studienergebnisse: teils erhebliche Schwankungsbreite der in den einzelnen Studien berichteten Prävalenzen mindert das Vertrauen in den berechneten gepoolten Prävalenzschätzer.

- Impräzision: teils geringe Fallzahlen und breite 95%-Konfidenzintervalle reduzieren das Vertrauen in die berechneten Prävalenzschätzer.

Mögliche Erklärungen für die Heterogenität der Studienergebnisse sind einerseits regionale Differenzen in der Prävalenz verschiedener Erreger und andererseits der Einschluss unterschiedlicher Populationen. In der Mehrheit der Studien wurden relevante Charaktersitika der Teilnehmenden nicht oder nur unzureichend beschrieben, etwa die sexuelle Orientierung oder der Anteil an Personen mit HIV.

Die im Rahmen dieses systematischen Reviews generierten Prävalenzschätzer lassen sich nur bedingt auf die Situation unterschiedlicher Subpopulationen an Männern* mit Symptomen einer Urethritis in Deutschland übertragen. Nichtsdestotrotz liefern die Daten einen Anhalt und sind in der Lage, für das Spektrum zu berücksichtigender Erreger und Koinfektionen zu sensibilisieren.

Als offene Forschungsfragen verbleiben jedoch aufgrund der überwiegenden GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenzschätzer als „sehr gering“ oder „gering“ nahezu alle dem epidemiologischen Review zugrundeliegenden Leitlinienfragen.

Wünschenswert wäre somit eine für den deutschen Kontext bevölkerungsrepräsentative Erhebung der urethralen Erregerepidemiologie einschließlich urethraler Koinfektionen, der Koinfektionen anderer Lokalisationen (anorektal, oropharyngeal) und sonstiger Koinfektionen (z.B. neu diagnostizierte Syphilis, HIV-Infektion, Hepatitis B/C) für verschiedene Subgruppen an Männern* mit Symptomen einer Urethritis (z.B. heterosexuelle Männer*, MSM, Männer* mit HIV, Männer* mit Immundefizienz, Sexworker*, Männer* mit Neophallus/Neopenis).

3 Diagnostik der Urethritis

3.1 Fragestellungen, Methoden und Recherchedokumentation

3.1.1 Fragestellungen

Wie sind die Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität) der folgenden klinisch-diagnostischen Instrumente zur initialen Diagnostik und für den Nachweis von Urethritis-Erregern?

- a. Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses (purulent vs. nicht-purulent) zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis
- b. Mikroskopische Beurteilung des urethralen Ausflusses in der Methylenblaufärbung bzw. im Gram-Präparat (Vorhandensein intraleukozytärer Diplokokken) zur Unterscheidung von gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis
- c. Verwendung von Erststrahlurin (anstatt eines urethralen Abstrichs) für den molekularbiologischen Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium*
- d. Verwendung von Antigen-basierten Point of Care (PoC)-Tests für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*
- e. Mikrobiologisch-kulturelle Erregeranzucht für den Nachweis und die Resistenzbestimmung von *N. gonorrhoeae*
- f. Molekularbiologische Bestimmung von antimikrobiellen Resistenzen (*N. gonorrhoeae*: Ciprofloxacin; *M. genitalium*: Makrolide, Fluorchinolone)

3.1.2 PICO-Fragestellung

Tabelle 9: PICO-Schema: Diagnostische Fragestellungen

		Inclusion	Exclusion
Population	P	Men ⁶ with symptoms or clinical signs of urethritis	Female participants Animal studies Localisation other than urethra
Intervention	I	a. Inspection of the discharge (purulent vs. non-purulent) b. Microscopy of urethral swab ⁰ (methylene blue or Gram stain) c. NAAT / PCR ¹ of first-catch urine (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i>) d. Urethral swab ⁰ for microbiological culture of pathogens e. Point-of-care tests ¹¹ (antigen based ²) of urethral swab ⁰ or first-catch urine for <i>N. gonorrhoeae</i> and <i>C. trachomatis</i> f. NAAT/PCR of urethral swab ⁰ or first-catch urine for resistance testing of <i>N. gonorrhoeae</i> and <i>M. genitalium</i>	
Comparison	C	a & b: NAAT / PCR ⁸ of urethral swab ⁰ or first-catch urine (<i>N. gonorrhoeae</i>) c: NAAT / PCR ¹⁸ of urethral swab ^{0,7} (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i>) d: NAAT / PCR ⁸ of urethral swab ⁰ or first-catch urine ⁹ (<i>N. gonorrhoeae</i>) e: NAAT / PCR ⁸ routine laboratory diagnostic of urethral swab ⁰ or first-catch urine ¹⁰ (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>)	

		Inclusion	Exclusion
		f: <i>N. gonorrhoeae</i> : Microbiological testing for bacterial resistance (ciprofloxacin) M. genitalium ⁴ : clinical testing for bacterial resistance (macrolides, fluoroquinolones)	
Outcome	O	1 & 2: Sensitivity and specificity for distinguishing between gonococcal and non-gonococcal urethritis. 3: Sensitivity and specificity of first-catch urine compared to urethral swab ^{0,1} (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i> ⁴) 4: Sensitivity and specificity of microbiological culture compared to NAAT / PCR (<i>N. gonorrhoeae</i>) 5: Sensitivity and specificity of point of care tests compared to NAAT / PCR routine laboratory diagnostic (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>) 6: Sensitivity and specificity of NAAT/PCR testing for microbiological resistance compared to: <i>N. gonorrhoeae</i> : microbiological testing (Ciprofloxacin) or <i>M. genitalium</i> ⁴ : clinical testing for bacterial resistance (macrolides, fluoroquinolones) <u>Tertiary:</u> Sensitivity and specificity of PCR compared to Multiplex-PCR (<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i>)	
Study type	S	<u>Primary:</u> - Diagnostic accuracy studies - Cross-sectional studies - Cohort studies - Retrospective cohort studies - Case-control studies → with at least 25 reported participants - study protocols of above mentioned study designs - Letter, if they contain primary data <u>Secondary:</u> - Systematic reviews, Meta-analysis from 2017	Guidelines Case reports, case series SR and MA earlier than 2017 Non-systematic Reviews Editorials, Comments Conference abstracts
Time	T	2000 – 03/2023	Publication earlier than 2000
<p>⁰ meatal swab is considered equal to urethral swab</p> <p>¹ PCR/ NAAT-tests can but do not need to be identical in intervention and comparison group as sensitivity and specificity of different DNA-based tests are similar. All kinds of PCR and NAAT are possible (e.g. real-time PCR, Strand displacement amplification (SDA), Sanger sequencing, Transcription-mediated amplification (TMA), Ligase chain reaction (LCR))</p> <p>² antigen-based tests detect antigens</p> <p>³ for tertiary question: sample material needs to be identical in intervention and comparison group</p> <p>⁴ Sensitivity and specificity of NAAT/PCR testing for microbiological resistance compared to clinical testing (<i>M. genitalium</i>: macrolides, fluoroquinolones) will not be part of the search strategy. The research question will be evaluated using subgroup analyses identified in the systematic review “Interventions for sexually transmitted urethritis in people with male genitalia: A systematic review and meta-analysis to inform the recommendations of the German evidence-based guideline on the management of urethritis”</p> <p>⁵ For tertiary question only, the Multiplex-PCR must detect ≥7 pathogens</p> <p>⁶ If studies report on mixed populations (regarding gender or anatomical site or symptoms/ clinical signs), they need to be included, if they reported subgroup analyses or if they included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80% male patients • ≥ 80% patients with urethritis • ≥ 80% patients with symptoms or clinical signs of urethritis (the patients' symptom status does not have to be clinician-evaluated --> self-reported symptoms fit inclusion criteria) <p>⁷ a combination of two specimen types (urine AND swab) in the reference standard (PCR) does not lead to exclusion, as there is a high probability that the different types of specimen included in the reference test have the same results (either positive or negative) BUT an article will be excluded, if the reference test is defined as the positive result of only one of two specimen types (swab OR urine) in only one PCR method (without additional confirmatory test)</p> <p>⁸ a combination of more than one PCR/NAAT in the reference standard does not lead to exclusion</p> <p>⁹ a combination of two specimen types (urine and swab) in the reference standard (PCR) does not lead to exclusion</p> <p>¹⁰ a combination of different tests in the reference standard (e.g. PCR and culture) leads to exclusion due to consistency, as those references were excluded within title-abstract-screening or full text screening</p>			

Inclusion	Exclusion
¹¹ it is not necessary to conduct the index test (PoC-test) immediately after taking the patients sample, as far as the internal definition is fitted by the PoC-test description (antigen-based test, no external laboratory needed, time until result= max. 30 minutes), patients' specimen can be cooled before testing them with PoC-test	

3.1.3 Besonderheit der Methodik im Bereich der Diagnostik

3.1.3.1 Umgang mit aggregierter Evidenz

In der systematischen Recherche wurden im ersten Selektionsschritt systematische Reviews (SR) gesichtet. Neben der Erfüllung der PICO-Kriterien war Voraussetzung für den Einschluss, dass diese nach 2017 veröffentlicht wurden und eine ausreichend gute Qualität in der Bewertung mit Hilfe des AMSTAR-2-Instrumentes⁵ erreichten.

Konnten die Ergebnisse der SR, z.B. aufgrund fehlender Subgruppenauswertungen für die männliche Population oder aufgrund kritisch niedriger Qualität in der AMSTAR-2-Bewertung⁵ nicht in diese Evidenzsynthese einbezogen werden, wurden die in den SR eingeschlossenen Primärstudien gesichtet und geprüft, ob diese in der De-novo-Recherche der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

Für den Fall, dass SR einen Suchzeitraum wählten, der auch Studien aus den Jahren vor 2000 abbildete, wurden diese Primärstudien nur dann in die systematische Evidenzsynthese einbezogen, wenn der SR eine ‚hohe‘ oder ‚moderate‘ Qualität in der AMSTAR-2-Bewertung⁵ erhielt. Bei SR mit ‚kritisch niedriger‘ oder ‚niedriger‘ Qualität kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Studienpool vollumfänglich ist. Darin identifizierte Primärstudien von vor 2000 werden daher nur als Zusatzinformation beschrieben.

3.1.3.2 Berechnung der gepoolten Effektschätzer

Die Berechnung von Sensitivität und Spezifität mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) erfolgte für den diagnostischen Review mit dem onlinebasierten Metaanalyse-Tool MetaDTA des National Institute for Health and Care Research (NIHR) Complex Reviews Support Unit (CRSU) (Freeman SC, Kerby CR, Patel A, Cooper NJ, Quinn T, Sutton AJ. Development of an interactive web-based tool to conduct and interrogate meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: MetaDTA. BMC Medical Research Methodology 2019; 19: 81.). Das Tool basiert auf dem Statistikprogramm R (R Core Team (2024). (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>, Version 4.3.2) unter Verwendung der Softwarepakete Shiny (<https://github.com/rstudio/shiny>) und lme4 (<https://github.com/lme4/lme4/>).

Zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) wurden in das Modell aus den einzelnen Studien die absoluten Werte für Richtig-Positive, Falsch-Positive, Richtig-

Negative sowie Falsch-Negative eingespeist. Anschließend wurden, soweit möglich, gepoolte Effektschätzer berechnet; hierfür wurde ein Random-Effects-Modell zugrunde gelegt. Eine Berechnung der Zwischen-Studien-Heterogenität erfolgte nicht.

3.1.3.3 Risk of Bias-Bewertung

Die Qualität der Studien zur Schätzung der Testgütekriterien wurde mit dem QUADAS-2-Tool⁸ bewertet. Eine abschließende Gesamtwertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie wird dabei nicht vorgenommen. Es werden die vier Domänen Patientenauswahl, Index-Test, Referenzstandard sowie Ablauf und Timing unabhängig voneinander bewertet. Das Verzerrungsrisiko wird als gering, hoch oder unklar angegeben.

3.1.3.4 GRADE-Bewertung

Für die GRADE-Bewertung der gepoolten Schätzer der diagnostischen Eigenschaften (Sensitivität, Spezifität) wurden die in **Tabelle 10** dargestellten Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 10: GRADE evaluations in the diagnostic review for the urethritis guideline

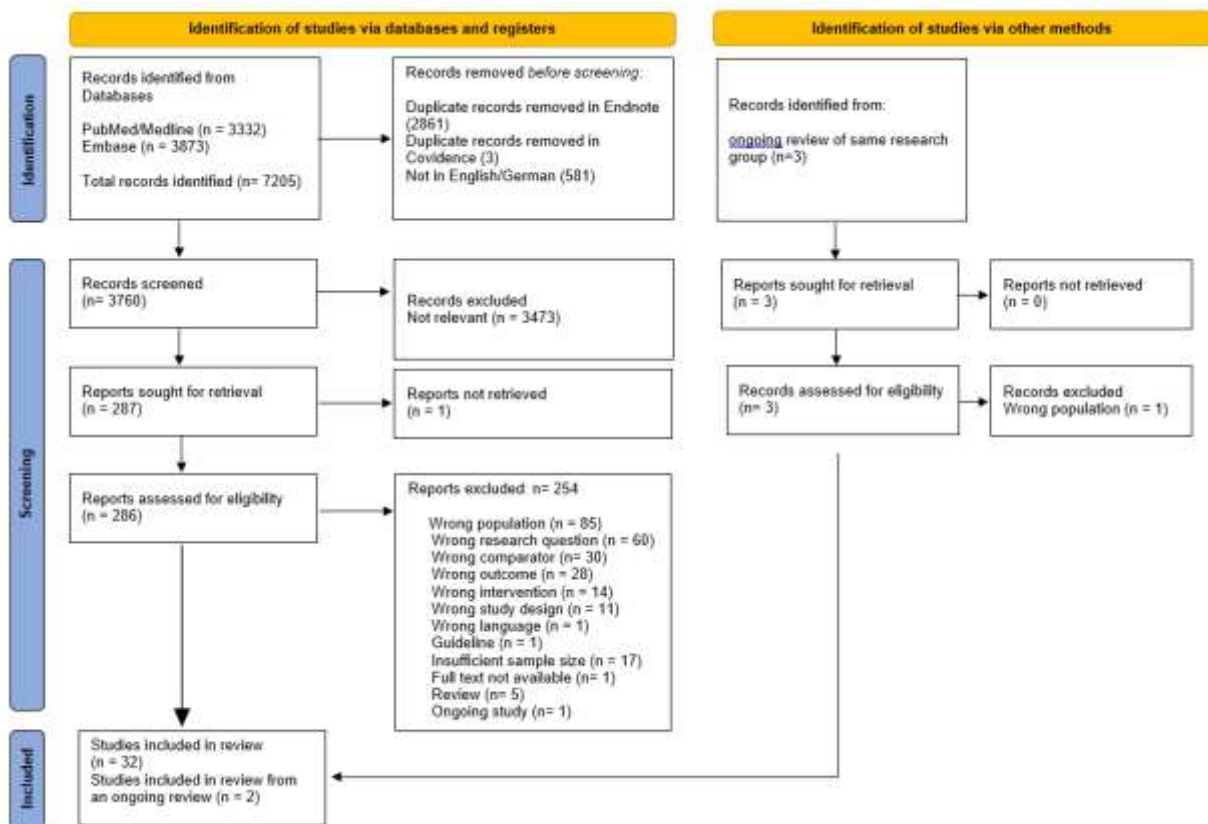
Domain	Criteria	Effect on the GRADE evaluation
Study design	Cohort studies in patients with diagnostic uncertainty and direct comparison of test results with an appropriate reference standard (best possible alternative test strategy).	No downrating
	Reference standard test not commercially available and therefore accuracy is unclear	Downrating -1
Risk of bias	Low risk of bias in all QUADAS-2 domains OR Unclear risk of bias in one or more domains OR High risk of bias in one domain of one included study AND weight of study in metaanalysis is <15%	No downrating
	High risk of bias in \geq one QUADAS-2 domain of \geq one included study AND weight of study/studies in metaanalysis is >15%	Downrating -1
Indirectness	Cohort consisting of >80% male patient with urethritis AND Index and reference tests according to search protocol	No downrating
	As this was inclusion criterion in search strategy, no downrating occurred.	
Inconsistency	Confidence intervals of all studies fully overlapping	No downrating
	Confidence intervals of studies partly not overlapping	Downrating -1
Imprecision	More than one contributing study AND Sample size >100 participants AND Confidence interval including only values \geq 50% or \leq 50% AND Confidence interval including only values \geq 80% or \leq 80%	No downrating
	Only one contributing study OR Sample size <100 participants OR Confidence interval including values <50% and >50% OR Confidence interval including values <80% and >80%	Downrating -1
	Not detected	No downrating

Domain	Criteria	Effect on the GRADE evaluation
Publication bias	No funnel plots were generated because the number of included studies in each meta-analysis was too small to accurately depict publication bias.	

3.1.4 Recherchedokumentation der eingeschlossenen Studien

Die Suche erfolgte am 16.03.2023 mittels der im Anhang (siehe Kapitel 6.1.2) dargestellten Suchstrategie. Es wurden insgesamt 7.205 Treffer identifiziert. Dublettenbereinigt sowie nach Ausschluss von Treffern, die nicht auf Englisch oder Deutsch verfügbar waren, verblieben 3.760 Treffer. Im Titel- und Abstractscreening wurden 3473 Publikationen ausgeschlossen. Eine Publikation konnte nicht im Volltext beschafft werden, sodass 286 Publikationen in die Volltextbewertung einbezogen wurden. In dieser Volltextbewertung wurden 32 Publikationen eingeschlossen. Im Rahmen der Arbeit an der Leitlinie führte die gleiche Arbeitsgruppe eine systematische Recherche zur Therapie der Urethritis (PROSPERO, CRD42022355441) durch. Drei weitere Artikel wurden in dieser Suche identifiziert, zwei davon eingeschlossen und ergänzt, sodass insgesamt 34 Artikel in die Evidenzsynthese aufgenommen werden konnten^{33,71,87,112-142}. Das Prisma-Flowchart zeigt die Ein- und Ausschlüsse der unterschiedlichen Stadien der Studienselktion.

Abbildung 2 Flussdiagramm Diagnostik



3.1.5 Methodische Qualität der identifizierten systematischen Reviews

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Reviews¹⁴³⁻¹⁴⁵ identifiziert. Von diesen erfüllte keiner die PICO-Kriterien der Leitlinienfrage und wies gleichzeitig eine ausreichend hohe methodische Qualität auf. Der Cochrane-Review von Grillo-Ardila et al.¹⁴³ enthielt keine Subgruppenanalysen für die männliche Population. Der Review von Cantor et al.¹⁴⁴ wurde ausgeschlossen, da keine Subgruppenanalyse zu vorrangig symptomatischen Patienten vorgenommen werden konnte. Die systematische Übersichtsarbeit von Zhou et al.¹⁴⁵ wurde aufgrund der ‚kritisch niedrigen‘ Bewertung im AMSTAR-2-Instrument⁵ ausgeschlossen.

Die Referenzlisten der systematischen Reviews wurden gescreent, wenn durch deren PICO-Fragestellung Primärstudien identifiziert hätten werden können, die für die in dieser Leitlinie adressierte Fragestellung relevant gewesen wären. Zusätzliche Primärstudien wurden hierdurch nicht identifiziert (siehe **Kapitel 6.1.2.4**).

3.1.6 Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien und Studienpopulationen

Eine detaillierte tabellarische Darstellung jedes Bewertungssitems des QUADAS-2-Tools⁸ einschließlich einer Begründung der Bewertung jeder Studie findet sich im Anhang (**Kapitel 6.2.2**).

Das QUADAS-2-Tool sieht keine Gesamtbewertung des Verzerrungsrisikos für einzelne Studien zur diagnostischen Genauigkeit vor. Es besteht aus vier Hauptbereichen: Patientenauswahl, Indextest, Referenzstandard sowie Fluss und Timing. Jeder dieser Bereiche wird hinsichtlich des Verzerrungsrisikos und der Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit bewertet. Die Bewertungen erfolgen in den Kategorien ‚geringes Risiko‘, ‚hohes Risiko‘ oder ‚unklares Risiko‘.

Für die Domäne Patientenauswahl wurde das Verzerrungsrisiko bei 22 Studien (64,7%)^{33,71,114,116-125,127,130-132,135,136,138,139,141} als gering und bei 12 Studien (35,3%)^{87,112,113,115,126,128,129,133,134,137,140,142} als unklar bewertet. In keiner der 34 Studien wurde das Risiko als hoch eingestuft. In keinem Fall wurden Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse als hoch geäußert.

Für die Domäne Indextest wurde das Verzerrungsrisiko bei 1 Studie (2,9%)¹⁴² als gering und bei 33 Studien (97,1%)^{33,71,87,112-141} als unklar bewertet. Auch hier wurde in keiner der 34 Studien (0%) das Risiko als hoch eingestuft. In keinem Fall wurden Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse als hoch geäußert.

Für die Domäne Referenzstandard wurde das Verzerrungsrisiko bei 6 Studien (17,6%)^{116,118-120,124,142} als gering und bei 24 Studien (70,6%)^{71,87,112-115,117,121-123,125-133,137-141} als unklar bewertet. In vier^{33,134-136} der 34 Studien (11,8%) wurde das Risiko als hoch eingestuft. Dies lag jeweils daran, dass keine Angaben darüber gemacht wurden, ob dem Studienpersonal bei der Auswertung des Referenztests das Ergebnis

des Indextests bekannt war. In keinem Fall wurden Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse als hoch geäußert.

Für die Domäne Fluss und Timing wurde das Verzerrungsrisiko bei 23 Studien (67,6%)^{33,87,112,114,116,118-120,122-125,127,130-132,134,137-142} als gering und bei 8 Studien (23,5%)^{71,115,121,128,129,133,135,136} als unklar bewertet. In drei^{113,117,126} der 34 Studien (8,8%) wurde das Risiko als hoch eingestuft, da nicht alle Teilnehmer in die statistische Auswertung der Studie einbezogen wurden. Die Frage nach Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit entfällt bei der Domäne Fluss und Timing.

Da die Diagnostik urethraler Infektionen unabhängig von verschiedenen Faktoren wie der sexuellen Orientierung oder dem Kontext des Erwerbs der Infektion ist, spielen die für die Epidemiologie differenzierten Populationen für die Diagnostik keine erhebliche Rolle. Eine Ausnahme hiervon stellen jedoch aufgrund der anatomischen Besonderheiten Personen mit Neophallus/Neopenis dar. Es wurden in den systematischen Recherchen keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben. Die Daten zur Diagnostik lassen daher nur indirekte Rückschlüsse auf trans Personen mit Neopenis/Neophallus zu.

3.2 Inhaltliche Ergebnisse zur Diagnostik

3.2.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische Urethritis

3.2.1.1 Klinische Beurteilung des urethralen Ausflusses

Studien- und Patient*innencharakteristika: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und –auswertung wurde eine diagnostische Studie identifiziert, in deren Rahmen die diagnostische Genauigkeit der Unterscheidung einer GU von einer NGU anhand der klinischen Beurteilung des urethralen Ausflusses untersucht wurde.¹²²

In der Studie wurden männliche Patienten ($N=154$, Alter: Median (Spanne) 28 (16-52)) mit den Symptomen einer Urethritis (Dysurie, urethraler Ausfluss, urethraler Juckreiz, Erythem des Penis) oder dem Nachweis von *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* eingeschlossen. Für die hier beantwortete Leitlinienfrage wurden jedoch nur Patienten mit urethralem Ausfluss berücksichtigt ($n=110$, 71,43%). In diesem Studienkollektiv lag die mittels PCR-Diagnostik im Urin bestimmte Prävalenz für eine GU bei 57,27%. Angaben zum Anteil der Studienteilnehmer mit bekannter HIV-Infektion oder zum Sexualverhalten wurden nicht gemacht.

In der Publikation wurde nicht berichtet, ob das Studienpersonal gegenüber den jeweiligen Referenztestungen verblindet war.

Indextest: Klinisch wurde bei Vorliegen von urethralem Ausfluss in folgende Kategorien unterschieden:

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

Im Rahmen der vorliegenden Auswertung der Studiendaten untersuchten wir die diagnostische Genauigkeit der folgenden Gruppierungen:

- (a) „Spezifische Kategorisierung“: GU = purulent vs. NGU = mukopurulent oder mukoid
- (b) „Sensitive Kategorisierung“: GU = purulent oder mukopurulent vs. NGU = mukoid

Referenztest: Verglichen wurde diese Methode der Diagnostik mit einer PCR-Diagnostik im Urin. Erfolgte dort der Nachweis von *N. gonorrhoeae*, wurde die Diagnose einer GU gestellt; bei fehlendem Nachweis von *N. gonorrhoeae* wurde die Diagnose einer NGU gestellt.

Ergebnisse:

- (a) „Spezifische Gruppierung“ (GU = purulent vs. NGU = mukopurulent oder mukoid):
 - Sensitivität: 61,90 % (95%-KI: 48,80 – 73,85), 1 Studie, $n=110$, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Sensitivität von 61,90 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* 619 aufgrund der klinischen Beurteilung des Ausflusses korrekt als GU erkannt.
 - Spezifität: 91,49 % (95%-KI: 79,62 – 97,63), 1 Studie. $n= 110$, GRADE +++O. Unter Annahme einer Spezifität von 91,49 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* 915 aufgrund der klinischen Beurteilung des Ausflusses korrekt als NGU erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der klinischen Inspektion des urethralen Ausflusses zur Unterscheidung der GU von der NGU wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *N. gonorrhoeae* von 15 % unter Patienten mit urethralem Ausfluss zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 93 von 1.000 Patienten* sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert.
- Falsch Negative: 57 von 1.000 Patienten* sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert.
- Richtig Negative: 778 von 1.000 Patienten* sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert.

- Falsch Positive: 72 von 1.000 Patienten* sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert.

(b) „Sensitive Gruppierung“ (GU = purulent oder mukopurulent vs. NGU = mukoid):

- Sensitivität: 96,83 % (95%-KI: 89,00 – 99,61), 1 Studie, $n=110$, GRADE +++O. Unter Annahme einer Sensitivität von 96,83 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* 968 aufgrund der klinischen Beurteilung des Ausflusses korrekt als GU erkannt.
- Spezifität: 70,21 % (95%-KI: 55,11 – 82,66), 1 Studie, $n= 110$, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Spezifität von 70,21 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* 702 aufgrund der klinischen Beurteilung des Ausflusses korrekt als NGU erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der klinischen Inspektion des urethralen Ausflusses zur Unterscheidung der GU von der NGU wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *N. gonorrhoeae* von 15 % unter Patienten mit urethralem Ausfluss zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 145 von 1.000 Patienten* sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert.
- Falsch Negative: 5 von 1.000 Patienten* sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert.
- Richtig Negative: 597 von 1.000 Patienten* sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert.
- Falsch Positive: 253 von 1.000 Patienten* sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert.

3.2.1.2 Mikroskopische Beurteilung nach Gram- oder Methylenblaufärbung

Studien- und Patient*innencharakteristika: Es wurden sechs Studien eingeschlossen,^{71,87,113,123,139,142} in denen die diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Identifizierung von intrazellulären Diplokokken in einem urethralen Abstrich zur Unterscheidung einer GU von einer NGU untersucht wurde. Hierzu wurden die Ergebnisse der Beurteilung eines mikroskopisch untersuchten Abstrichs mit den Ergebnissen einer NAAT im Urin oder durch Urethralabstrich zur Erkennung von *N. gonorrhoeae* verglichen. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 11** abgebildet.

Tabelle 11: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit des mikroskopischen Nachweises intraleukozytärer Diplokokken zur Differenzierung von GU und NGU.

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Chandeying et al., 2000¹³⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 142, Thailand ▪ 100% Männer ▪ Alter, Median (SD): 30 (7,1) ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 30,23% 	Methylenblau-Färbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer Diplokokken	QiAmp DNA Kit PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Hananta et al., 2017¹⁴²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 992, Indonesien ▪ Männer (inkl. Transfrauen): n=632 (63,7%) ▪ Frauen: n=360 (36,3%) ▪ Alter, Median (Spanne): 27 (24-32) ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ MSM: n=339 (53,6%) ▪ Männl. Sexarbeiter: n=167 (26,4%) ▪ Trans Frauen: n=97 (15,4%) ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 24,78% 	Gramfärbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken	Nicht näher bezeichneter, aber laut Autor:innen valdierter PCR-Test: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> PCR-Diagnostik aus Urethralabstrich
Harryman et al., 2012¹¹³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 20.908, UK ▪ n=89 Patienten auswertbar für Mikroskopie ▪ 100% heterosexuelle Männer ▪ 90% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 100% 	Gramfärbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin
Ho et al., 2009¹²³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 205, China ▪ 100% Männer ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 17,1% 	Gramfärbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin
Mensforth et al., 2018⁷¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 1.162, UK ▪ 100% Männer ▪ 90% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 12,7% 	Gramfärbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Shipitsyna et al., 2008⁸⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 48, Russland ▪ 100% Männer ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 8,3% 	Gramfärbung eines Urethralabstrichs: Mikroskopischer Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken	Selbstentwickelte NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich

Ergebnisse: Es konnten Daten von 1.742 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden.

Es errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- Sensitivität: 83,0 % (95% KI: 75,1– 88,7), 6 Studien, n=1.742, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Sensitivität von 83,0 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* 830 aufgrund der mikroskopischen Beurteilung des Abstrichs korrekt als GU erkannt.

- Spezifität: 98,4 % (95% KI: 92,2– 99,7), 6 Studien, n=1.742, GRADE +++O. Unter Annahme einer Spezifität von 98,4 % werden von 1.000 Patienten* mit urethralem Ausfluss und negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* 984 aufgrund der mikroskopischen Beurteilung des Abstrichs korrekt als NGU erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der mikroskopischen Untersuchung eines nach Gram oder mit Methylenblau gefärbten urethralen Abstrichs zur Unterscheidung der GU von der NGU wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *N. gonorrhoeae* von 15 % unter Patienten mit urethralem Ausfluss zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 124 von 1.000 Patienten* (95% KI: 113 – 133) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als GU klassifiziert.
- Falsch Negative: 26 von 1.000 Patienten* (95% KI: 17 – 37) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als NGU klassifiziert.
- Richtig Negative: 836 von 1.000 Patienten* (95% KI: 784 – 847) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als NGU klassifiziert.
- Falsch Positive: 14 von 1.000 Patienten* (95% KI: 3-66) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als GU klassifiziert.

3.2.2 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

3.2.2.1 Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels NAAT aus Urin oder urethralem Abstrich

Studien- und Patient*innencharakteristika: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden sieben diagnostische Studien identifiziert,^{112,118,125-127,129,130} in denen der Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels NAAT im Erststrahlurin mit dem Nachweis im Urethralabstrich verglichen wurde. Es wurden für diesen Vergleich auch Studien eingeschlossen, in denen der Test im Urin mit einem zusammengesetzten Referenztest verglichen wurde, bei dem Patienten dann als positiv galten, wenn entweder zwei verschiedene Probenmaterialien (Abstrich + Urin) oder mindestens zwei unterschiedliche Tests in einem Probenmaterial positiv waren. Allerdings wurden Studien ausgeschlossen, wenn zur Definition eines positiven Infektionsstatus nur das positive Ergebnis in einer Urinprobe ohne zusätzlichen Bestätigungstest erforderlich war. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 12** abgebildet.

Tabelle 12: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (*N. gonorrhoeae*).

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Bhalla et al., 2007 ¹²⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=129, Indien ▪ Männer: n=106 (82,17%) ▪ Symptomatische Männer, n=40 (37,74%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 72,5% 	Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Chernesky et al., 2005 ¹²⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=1.322, USA ▪ 100% Männer ▪ Symptomatische Männer: n=576 (43,57%) ▪ Durchschnittsalter (Spanne): 28,5 (15-77) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 29,86% 	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Aptima Combo und BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis in beiden Medien oder in einem Medium in beiden Tests
Ferrero et al., 2017 ¹²⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=284, USA ▪ 100% Männer ▪ Symptomatische Männer: n=268 (94,37%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 5,67% 	BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis in mind. 2 von 3 (selbstentnommener Urethralabstrich, durch Fachpersonal entnommener Urethralabstrich, Urin)
Martin et al., 2000 ¹²⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=4.277, USA ▪ Symptomatische Männer: n=1291 (30,18%) ▪ Asymptomatische Männer: n=721 (16,86%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 29,68% 	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Taylor et al., 2012 ¹³⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=768, USA, 11 Zentren ▪ 100% Männer ▪ Symptomatisch: n=296 (38,5%) ▪ Alter: <ul style="list-style-type: none"> - <20: 94 (12.2%) - 21-30: 329 (42.8%) - 31-40: 153 (19.9%) - 41-50: 127 (16.5%) - 51-60: 48 (6.3%) - >60: 17 (2.2%) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 21,62% 	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Aptima Combo und BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis durch beide NAAT-Methoden (Aptima Combo und ProbeTec) in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Van Der Pol et al., 2012 ¹¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=1.768, USA, 7 Zentren ▪ Symptomatische Männer: n= 257 (14,54%) ▪ Asymptomatische Männer: n=217 (12,27%) ▪ Alterspanne: 16-64 ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet 	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	BD Probetec Qx und BD ProbeTec ET GC NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin und Urethralabstrich

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 39,84% 		Positives Ergebnis: Nachweis durch beide NAAT-Methoden (ProbeTec Qx und ET GC) in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Wang et al., 2020 ¹¹²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=100, China ▪ 100% Männer ▪ „mostly symptomatic“ ▪ Alter: Median 33,8 ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 9% 	Cobas 4800 System NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Cobas 4800 System NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 2.817 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* im Urin errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- **Sensitivität:** 97,5% (95% KI: 89,4– 99,4), 7 Studien, n=2.817, GRADE +++O. Unter Annahme einer Sensitivität von 97,5 % werden von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* im urethralen Abstrich 975 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als *N. gonorrhoeae*-infiziert erkannt.
- **Spezifität:** 99,2% (95% KI: 97,8– 99,7), 7 Studien, n=2.817, GRADE +++++. Unter Annahme einer Spezifität von 99,2 % werden von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* im urethralen Abstrich 992 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als negativ für *N. gonorrhoeae* erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung des Erststrahlurins mittels NAAT zur Diagnose einer urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *N. gonorrhoeae* von 15 % unter Patienten mit symptomatischer Urethritis zugrunde gelegt:

- **Richtig Positive:** 146 von 1.000 Patienten* (95% KI: 134 – 149) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden korrekt als solche identifiziert.
- **Falsch Negative:** 4 von 1.000 Patienten* (95% KI: 1 – 16) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden als negativ diagnostiziert.
- **Richtig Negative:** 843 von 1.000 Patienten* (95% KI: 831 – 847) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden korrekt als negativ diagnostiziert.

- Falsch Positive: 7 von 1.000 Patienten* (95% KI: 3-19) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden als positiv diagnostiziert.

3.2.2.2 Nachweis von *C. trachomatis* mittels NAAT aus Urin oder urethralem Abstrich

Studien- und Patient*innencharakteristika: In acht identifizierten Studien wurde der Nachweis von *C. trachomatis* mittels NAAT im Urin mit dem Nachweis durch eine NAAT im Urethralabstrich verglichen.^{112,119,124-126,129-131} Es wurden für diesen Vergleich auch Studien eingeschlossen, in denen der Test im Urin mit einem zusammengesetzten Referenztest verglichen wurde, bei dem Patienten dann als positiv galten, wenn entweder zwei verschiedene Probenmaterialien (urethraler Abstrich + Erststrahlurin) oder mindestens zwei unterschiedliche Tests in einem Probenmaterial positiv waren. Allerdings wurden Studien ausgeschlossen, wenn zur Definition eines positiven Infektionsstatus nur das positive Ergebnis in einer Urinprobe ohne zusätzlichen Bestätigungstest erforderlich war. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 13** abgebildet

Tabelle 13: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (*C. trachomatis*).

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Bhalla et al., 2007 ¹²⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=129, Indien ▪ Männer: n=106 (82,17%) ▪ Symptomatische Männer: n=40 ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 15% 	Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich
Chernesky et al., 2005 ¹²⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=1.322, USA ▪ 100% Männer ▪ Symptomatisch: n= 576 (43,57%) ▪ Durchschnittsalter (Spanne): 28,5 (15-77) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet. ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 29,86% 	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Aptima Combo und BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis in beiden Medien oder in einem Medium in beiden Tests
Ferrero et al., 2017 ¹²⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=284, USA ▪ 100% Männer ▪ Symptomatische Männer: n=268 (94,37%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern 10,75% 	BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis in mind. 2 von 3 (selbstentnommener Urethralabstrich, durch Fachpersonal entnommener Urethralabstrich, Urin)
Shipitsyna et al., 2009 ¹²⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=446, Russia ▪ Frauen: n=319 (71,52%) ▪ Symptomatische Männer: n=127 (28,48%) 	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diag-	Kommerziell erwerbbares PCR Assay der Lytech Company

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchschnittsalter der Männer (Spanne): 20,8 (15-27) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern 11,8% 	nostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	(cPCR-Ly): Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich
Taylor et al., 2011¹¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, <i>N</i>=1.465, USA ▪ Symptomatische Männer: <i>n</i>=257 (17,54%) ▪ Asymptomatische Männer: <i>n</i>=215 (14,68%) ▪ Altersspanne: 17-64 ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern 26,17% 	BD ProbeTec Qx NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Aptima Combo und BD ProbeTec ET CT NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis durch beide NAAT-Methoden (Aptima Combo und ProbeTec) in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Taylor et al., 2012¹³⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, <i>N</i>=768 ▪ USA ▪ Symptomatische Männer: <i>n</i>=296 (38,5%) ▪ Asymptomatische Männer: <i>n</i>=472 (61,5%) ▪ Alter: <ul style="list-style-type: none"> - <20: 94 (12.2%) - 21-30: 329 (42.8%) - 31-40: 153 (19.9%) - 41-50: 127 (16.5%) - 51-60: 48 (6.3%) - >60: 17 (2.2%) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 25% 	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Aptima Combo und BD ProbeTec NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis durch beide NAAT-Methoden (Aptima Combo und ProbeTec) in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Van Der Pol et al., 2000¹³¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, <i>N</i>=4.176, USA ▪ Symptomatische Männer: <i>n</i>=1230 (29,45%) ▪ Asymptomatische Männer: <i>n</i>=710 (17%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 19,59% 	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich
Wang et al., 2020¹¹²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, <i>N</i>=100, China ▪ 100% Männer ▪ „mostly symptomatic“ ▪ Alter: Median 33,8 ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 18% 	Cobas 4800 System NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin	Cobas 4800 System NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 2.904 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Für den Nachweis von *C. trachomatis* im Urin errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- Sensitivität: 93,8 % (95%-KI: 85,0 – 97,6), 8 Studien, $n=2.904$, GRADE +++O. Unter Annahme einer Sensitivität von 93,8 % werden von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von *C. trachomatis* im urethralen Abstrich 938 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als *C. trachomatis*-infiziert erkannt.
- Spezifität: 98,7 % (95%-KI: 96,9– 99,5), 8 Studien, $n=2.904$, GRADE +++++. Unter Annahme einer Spezifität von 98,7 % werden von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für *C. trachomatis* im urethralen Abstrich 987 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als negativ für *C. trachomatis* erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung des Erststrahlurins mittels NAAT zur Diagnose einer urethralen *C. trachomatis*-Infektion wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *C. trachomatis* von 20 % unter Patienten mit symptomatischer Urethritis zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 188 von 1.000 Patienten* (95% KI: 170 – 195) sind infiziert mit *C. trachomatis* und werden korrekt als solche identifiziert.
- Falsch Negative: 12 von 1.000 Patienten* (95% KI: 5 – 30) sind infiziert mit *C. trachomatis*, aber werden als negativ diagnostiziert.
- Richtig Negative: 790 von 1.000 Patienten* (95% KI: 775 – 796) sind nicht mit *C. trachomatis* infiziert und werden korrekt als negativ diagnostiziert.
- Falsch Positive: 10 von 1.000 Patienten* (95% KI: 4-25) sind nicht mit *C. trachomatis* infiziert, aber werden als positiv diagnostiziert.

3.2.2.3 Nachweis von *M. genitalium* mittels NAAT aus Urin oder urethralem Abstrich

Studien- und Patient*innencharakteristika: Es wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche zwei Studien identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit des Nachweises von *M. genitalium* mittels NAAT im Urin mit einem NAAT aus einem Urethralabstrich verglichen wurde.^{114,116} Es wurden für diesen Vergleich auch Studien eingeschlossen, in denen der Test im Urin mit einem zusammengesetzten Referenztest verglichen wurde, bei dem Patienten dann als positiv galten, wenn entweder zwei verschiedene Probenmaterialien (Abstrich + Urin) oder mindestens zwei unterschiedliche Tests in einem Probenmaterial positiv waren. Allerdings wurden Studien ausgeschlossen, wenn zur Definition eines positiven Infektionsstatus nur das positive Ergebnis in einer Urinprobe ohne zusätzlichen Bestätigungstest erforderlich war. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 14** abgebildet

Tabelle 14: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer NAAT aus Erststrahlurin im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich (*M. genitalium*).

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Gaydos et al., 2019 ¹¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=3.300, USA ▪ Symptomatische Männer: n=866 (26,24%) ▪ Asymptomatische Männer: n=697 (21,12%) ▪ Alter: <ul style="list-style-type: none"> - 15-17: n= 1 - 18-20: n= 93 - 21-30: n= 574 - 31-40: n= 429 - 41-50: n= 188 - 51-60: n= 204 - 61-70: n= 65 - 71-82: n= 9 ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>M. genitalium</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 12,01% 	Aptima NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>M. genitalium</i> im Urin	Alt TMA Assay NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>M. genitalium</i> im Urethralabstrich
Mena et al., 2002 ¹¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=97, USA ▪ 100% Männer ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, Median (Spanne): 25 (16-54) ▪ Sexualverhalten: <ul style="list-style-type: none"> - New sex partner: n=59 (61%) - > 1 Sex partner: n=53 (55%) - Sex partner with a history of an STI in the past 30 days: n=12 (12%) ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ <i>M. genitalium</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 21,65% 	AmpliQaq Gold PCR Kit (Perkin-Elmer Applied Bio systems) NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>M. genitalium</i> im Urin	AmpliQaq Gold PCR Kit (Perkin-Elmer Applied Bio systems) NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>M. genitalium</i> im Urethralabstrich

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 963 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Für den Nachweis von *M. genitalium* im Urin errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- **Sensitivität:** 88,9 % (95%-KI: 82,0 – 93,3), 2 Studien, n=963, GRADE +++. Unter Annahme einer Sensitivität von 88,9 % werden von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von *M. genitalium* im urethralen Abstrich 889 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als *M. genitalium*-infiziert erkannt.
- **Spezifität:** 98,9% (95%-KI: 97,9– 99,4), 2 Studien, n=963, GRADE +++. Unter Annahme einer Spezifität von 98,9 % werden von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für *M. genitalium* im urethralen Abstrich 989 auch mit einer Untersuchung des Erststrahlurins korrekt als negativ für *M. genitalium* erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung des Erststrahlurins mittels NAAT zur Diagnose einer urethralen *M. genitalium*-Infektion wurde die Anzahl richtig und

falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *M. genitalium* von 15 % unter Patienten mit symptomatischer Urethritis zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 133 von 1.000 Patienten* (95% KI: 123 – 140) sind infiziert mit *M. genitalium* und werden korrekt als solche identifiziert.
- Falsch Negative: 17 von 1.000 Patienten* (95% KI: 10 – 27) sind infiziert mit *M. genitalium*, aber werden als negativ diagnostiziert.
- Richtig Negative: 841 von 1.000 Patienten* (95% KI: 833 – 845) sind nicht mit *M. genitalium* infiziert und werden korrekt als negativ diagnostiziert.
- Falsch Positive: 9 von 1.000 Patienten* (95% KI: 5 – 17) sind nicht mit *M. genitalium* infiziert, aber werden als positiv diagnostiziert.

3.2.3 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis

3.2.3.1 Molekulargenetische Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Im Rahmen des systematischen Reviews wurden zwei Studien identifiziert, in denen die Ergebnisse einer molekulargenetischen Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin mit denen einer mikrobiologischen Resistenztestung verglichen wurden.^{133,137} Die Identifikation einer Genmutation im *gyrA*-Gen galt in den identifizierten Studien als Nachweis für eine Resistenz gegen Ciprofloxacin. In der mikrobiologischen Testung wurde *N. gonorrhoeae* in einem Kulturmedium Ciprofloxacin ausgesetzt, um die minimale Hemmkonzentration zu bestimmen. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 15 abgebildet.

Tabelle 15: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der molekulargenetischen Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* auf Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin.

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Magooa, M. P. 2013 ¹³³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=40, Südafrika ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>N. gonorrhoeae</i> gegen Ciprofloxacin: 67,5% 	Realtime PCR-Diagnostik: Nachweis einer Mutation im <i>gyrA</i> -Gen von <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich	Mikrobiologische Resistenztestung von <i>N. gonorrhoeae</i> gegen Ciprofloxacin: Etest-basierte minimale Hemmkonzentration (MHK)
Sanchez, N.O. 2022 ¹³⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=26, Spanien ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>N. gonorrhoeae</i> gegen Ciprofloxacin: 61,54% 	VIASURE PCR-Diagnostik: Nachweis einer Mutation im <i>gyrA</i> -Gen von <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin	Mikrobiologische Resistenztestung von <i>N. gonorrhoeae</i> gegen Ciprofloxacin: Diffusionsstreifen mit Konzentrationsgradient in Chocolate Agar, Bestimmung minimale Hemmkonzentration (MHK)

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 66 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Für den molekulargenetischen Nachweis einer Resistenz von *N. gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- **Sensitivität:** 98,2% (95% KI: 75,2 – 99,9), 2 Studien, n=66, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Sensitivität von 98,2 % werden von 1.000 Patienten* mit Nachweis einer Resistenz gegenüber Ciprofloxacin in der mikrobiologischen Kultur 982 auch mit einer molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung korrekt als resistent gegenüber Ciprofloxacin erkannt.

- Spezifität: 93,2% (95% KI: 59,6 – 99,2), 2 Studien, n=66, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Spezifität von 93,2 % werden von 1.000 Patienten* mit Nachweis einer Suszeptibilität gegenüber Ciprofloxacin in der mikrobiologischen Kultur 932 auch mit einer molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung korrekt als sensibel gegenüber Ciprofloxacin erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der molekulargenetischen Diagnostik auf Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten mit *N. gonorrhoeae*-Infektion hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz gegenüber Ciprofloxacin resistenter *N. gonorrhoeae*-Isolate von 60 %¹⁴⁶ zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 589 von 1.000 Patienten* (95% KI: 451 – 599) sind mit einem Ciprofloxacin-resistenten *N. gonorrhoeae*-Isolat infiziert und werden korrekt als solche identifiziert.
- Falsch Negative: 11 von 1.000 Patienten* (95% KI: 1 – 149) sind mit einem Ciprofloxacin-resistenten *N. gonorrhoeae*-Isolat infiziert, aber die Testung zeigt an, sie seien sensibel.
- Richtig Negative: 373 von 1.000 Patienten* (95% KI: 238 – 397) sind mit einem Ciprofloxacin-sensiblen *N. gonorrhoeae*-Isolat infiziert und werden korrekt als solche diagnostiziert.
- Falsch Positive: 27 von 1.000 Patienten* (95% KI: 3 – 162) sind mit einem Ciprofloxacin-sensiblen *N. gonorrhoeae*-Isolat infiziert, aber die Testung zeigt an, sie seien resistent.

3.2.3.2 Molekulargenetische Resistenztestung von *M. genitalium* auf Resistenzen gegenüber Makrolid-Antibiotika

Studien- und Patient*innencharakteristika: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden vier, den Einschlusskriterien entsprechende Studien identifiziert, in denen die molekulargenetische Testung auf die Resistenz von *M. genitalium* gegen Makrolide untersucht wurde.^{33,134-136} Der Nachweis einer Genmutation in der 23s rRNA wurde in diesen Studien als molekulargenetischer Beleg für die Resistenz gegen Makrolide betrachtet. Als Referenztest diente die klinische Heilung nach Therapie mit Makroliden. In allen vier Studien wurde hierfür Azithromycin verwendet. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 16 abgebildet. In der systematischen Recherche konnten keine Studien identifiziert werden, die als Referenztest den Therapieerfolg mit Makroliden mit einer PCR-Retestung, also mit dem Nachweis einer labordiagnostischen Abheilung, nach Therapieabschluss belegen. Ebenso konnten keine Studien identifiziert werden, die die Resistenztestung gegen Fluorchinolone im Vergleich zum Ansprechen von Fluorchinolonen in einer ausreichend großen Kohorte untersucht haben.

Tabelle 16: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der molekulargenetischen Resistenztestung von *M. genitalium* auf Resistenzen gegenüber Makroliden.

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Bachmann et al., 2020 ¹³⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=918, USA ▪ Patienten mit verfügbarer Resistenztestung: n=253 ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, Median (Spanne): 27 (18-69) ▪ Sexualverhalten in den letzten 60 Tagen: <ul style="list-style-type: none"> - kein Sexualkontakt, n= 4 (1.6%) - Sexualkontakt nur mit Frauen, n= 212 (83.8%) - Sexualkontakt nur mit Männern oder mit Männern und Frauen, n= 37 (12.7%) ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>M. genitalium</i> gegen Makrolide: 30,43% 	Nested PCR-Diagnostik: Nachweis einer Mutation in 23S rRNA von <i>M. genitalium</i> im Urethralabstrich oder Urin	Telefoninterview: Symptomstatus (keine Symptome mehr vs. noch Symptome vorhanden) 14-17 Tage nach Therapiebeginn mit Azithromycin
Braam et al., 2022 ³³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=2.505, Niederlande ▪ Patienten mit verfügbarer Resistenztestung: n=122 ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, Median (Standardabweichung): 31,2 (10,4) ▪ Sexualverhalten: MSM, n=1330 (53%) ▪ HIV-positiv: n=313 (12%) ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>M. genitalium</i> gegen Makrolide: 34,43% 	PCR-Diagnostik: Nachweis einer Mutation in 23S rRNA von <i>M. genitalium</i> im Urin	Onlineabfrage: Symptomstatus (keine Symptome mehr vs. noch Symptome vorhanden) 14 Tage nach Therapiebeginn mit Azithromycin
Read et al., 2017 ¹³⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=215, Australien ▪ Patienten mit verfügbarer Resistenztestung: n=106 ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter: Median (Interquartilsabstand), 31 (25-35) ▪ Sexualverhalten: MSM, n=65 (30,23%) ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>M. genitalium</i> gegen Makrolide: 49,21% 	Sanger-Sequenzierung: Nachweis einer Mutation in 23S rRNA von <i>M. genitalium</i> im Urethralabstrich oder Urin	Durch Fachpersonal bewertet: Symptomstatus (keine Symptome mehr vs. noch Symptome vorhanden) 14-100 Tage nach Therapiebeginn mit Azithromycin
Wood et al., 2021 ¹³⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=80, USA ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, Sexualverhalten und HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ Prävalenz der Resistenzmutation von <i>M. genitalium</i> gegen Makrolide: 37,5% 	Pyro-Sequenzierung: Nachweis einer Mutation in 23S rRNA von <i>M. genitalium</i> im Urin	Durch Fachpersonal bewertet: Symptomstatus (keine Symptome mehr vs. noch Symptome vorhanden) 3 Wochen nach Therapiebeginn mit Azithromycin

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 317 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Es zeigte sich eine bedeutende Heterogenität in zwei Studien.^{33,136} Die Sensitivität wurde als deutlich höher und die Spezifität als niedriger beschrieben. Diese Unterschiede könnten durch die Verwendung der patientenberichteten Heilung als Referenztest in beiden Studien erklärbar sein. Nach einer Sensitivitätsanalyse wurden die beiden Studien aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Es verblieben zwei Studien, in denen die ärztliche Bewertung der Heilung als Referenztest diente. Für den molekulargenetischen

Nachweis einer Resistenz von *M. genitalium* gegen Makrolide errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- Sensitivität: 80,4 % (95%-KI: 66,5 – 89,5), 2 Studien, $n=103$, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Sensitivität von 80,4 % werden von 1.000 Patienten* mit fehlendem klinischen Ansprechen auf eine Behandlung mit Azithromycin 804 auch mit einer molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung korrekt als resistent gegenüber Makroliden erkannt.
- Spezifität: 79,1 % (95%-KI: 62,5 –89,6), 2 Studien, $n=103$, GRADE ++OO. Unter Annahme einer Spezifität von 79,1 % werden von 1.000 Patienten* mit klinischem Ansprechen auf Azithromycin 791 auch mit einer molekulardiagnostischen Resistenzbestimmung korrekt als sensibel gegenüber Makroliden erkannt.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der molekulargenetischen Diagnostik auf Resistenzen gegenüber Makroliden wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten mit *M. genitalium*-Infektion hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz gegenüber von Resistenzen gegenüber Makroliden unter *M. genitalium*-Isolaten von 65 % zugrunde gelegt. Eine in Berliner HIV-Schwerpunkt-Praxen durchgeführte Studie unter MSM mit *M. genitalium*-Nachweis berichtet von einer Prävalenz von ca. 80%.¹⁴⁷ In der allgemeinen Bevölkerung wird von einer niedrigeren Prävalenz ausgegangen, ohne dass es belastbare Erhebungen zu dieser Fragestellung gibt.

- Richtig Positive: 523 von 1.000 Patienten* (95% KI: 432 – 582) sind mit einem Makrolid-resistenten *M. genitalium*-Isolat infiziert und werden korrekt als solche identifiziert.
- Falsch Negative: 127 von 1.000 Patienten* (95% KI: 68 – 218) sind mit einem Makrolid-resistenten *M. genitalium*-Isolat infiziert, aber die Testung zeigt an, sie seien sensibel.
- Richtig Negative: 277 von 1.000 Patienten* (95% KI: 219 – 314) sind mit einem Makrolid-sensiblen *M. genitalium*-Isolat infiziert und werden korrekt als solche diagnostiziert.
- Falsch Positive: 73 von 1.000 Patienten* (95% KI: 36 – 131) sind mit einem Makrolid-sensiblen *M. genitalium*-Isolat infiziert, aber die Testung zeigt an, sie seien resistent.

3.2.4 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

3.2.4.1 Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels mikrobiologischer Kultur

Studien- und Patient*innencharakteristika: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden elf Studien identifiziert,^{87,113,117,121,123,127,132,138-141} in denen der Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels mikrobiologischer Kultur aus Urethralabstrichen untersucht und mit der Nachweisgenauigkeit eines NAATs im Urethralabstrich oder Urin verglichen wurde. Die Charakteristika der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 17** abgebildet.

Tabelle 17: Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der mikrobiologischen Kultur zum Nachweis von *N. gonorrhoeae* im Vergleich zur NAAT aus einem urethralen Abstrich oder Urin.

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Aravinda, A. 2022 ¹³⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=100, Indien ▪ Symptomatische Männer: n=45 (45 %) ▪ Altersspanne: 15-60 Jahre ▪ 1 Mann mit HIV-Infektion ▪ Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 20% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	Selbstentwickelte, standardisierte NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Chandeying, V. 2000 ¹³⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 142, Thailand ▪ 100% Männer mit symptomatischer Urethritis ▪ Alter: Median (SD), 30 (7,1) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 30,23% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	QiAmp DANN Kit PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Geisler, WM. 2005 ¹¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=2.266, USA ▪ 100 % Männer ▪ Männer mit urethralem Ausfluss und verfügbaren Kulturergebnissen: n=224 (9,89 %) ▪ Alter, Median (Spanne): 22 (15-69) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 98,85% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	Ligase Chain Reaction, Aptima Combo oder Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin oder Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis durch eine NAAT-Methode in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Harryman, L. 2012 ¹¹³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 20.908, UK ▪ n=152 Patienten auswertbar für Kulturanzucht ▪ 100% heterosexuelle Männer ▪ 90% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 100% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium „New York City“, 37 Grad Celsius, 5% CO ₂	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin
Ho, M. K. 2009 ¹²³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N= 205, China ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 17,1% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	Aptima Combo NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Jahan, F. 2014¹⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=185, Bangladesh ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter, Durchschnitt (Spanne): 27 (15-50) ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 30,27% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	NAAT PCR-Diagnostik, die auf eine Sequenz des cppB-Gens abzielt, unter Verwendung spezifischer Primer HO1 und HO2, Vorwärtsprimer (Promega Corporation, USA): Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Leslie, D. E. 2003¹²¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=5.082, Australien ▪ Symptomatische Männer: n= 3826 (75,29%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 29,68% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium „New York City“-Agar oder Horse Blood-Agar	Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin
Martin, D. H. 2000¹²⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=4.277, USA ▪ Symptomatische Männer: n= 1291 (30,18%) ▪ Asymptomatische Männer, n=721 (16,86%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 29,68% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf Kulturmedium nach „Laborstandard“. Bestätigung durch Glukose-Verwertungsprofile oder Antikörperreaktivität	Amplicor und Cobas Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urin und Urethralabstrich Positives Ergebnis: Nachweis durch eine NAAT-Methode in mindestens einem Medium (Urethralabstrich oder Urin)
Morency, P. 2001¹³²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=410, Zentralafrikanische Republik ▪ 100% Männer mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter: Median=25 ▪ Sexualverhalten: Median der Sexualpartner:innen der letzten 12 Monate = 4 ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 72,38% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar)	Amplicor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Shipitsyna, E. 2008⁸⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=334, Russland ▪ Männer: n=48 (14,37%) ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet. ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz: 8,3% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (VCA3 Medium, bioMérieux, Marcy l’Etoile, Frankreich)	Selbstentwickelte NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich
Van Der Pol, B. 2001¹⁴⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=2.109, USA ▪ Symptomatische Männer: n=496 (23,52%) ▪ Asymptomatische Männer: n=187 (8,87%) ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten nicht berichtet ▪ <i>N. gonorrhoeae</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 38,31% 	Kulturanzucht von <i>N. gonorrhoeae</i> auf selektivem Kulturmedium (modifizierter Thayer Martin Agar) oder Martin Lewis Kulturmedium	BD Probe Tec ET NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>N. gonorrhoeae</i> im Urethralabstrich

Ergebnisse: Es konnten Daten von 3.239 Patienten für eine Metaanalyse zusammengeführt werden. Für den Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels mikrobiologischer Kultur errechneten sich folgende diagnostische Genauigkeitsmaße:

- Sensitivität: 86,5 % (95%-KI: 77,2 – 92,4), 11 Studien, $n=3.239$, GRADE +++O. Unter Annahme einer Sensitivität von 86,5 % werden von 1.000 Patienten* mit PCR-Nachweis von *N. gonorrhoeae* im urethralen Abstrich/Urin 865 auch mit einer mikrobiologischen Kultur korrekt als *N. gonorrhoeae*-infiziert erkannt.
- Spezifität: 99,3% (95%-KI: 97,2– 99,8), 11 Studien, $n=3.239$, GRADE +++O. Unter Annahme einer Spezifität von 99,3 % werden von 1.000 Patienten* mit negativem PCR-Befund für *N. gonorrhoeae* im urethralen Abstrich/Urin 993 auch mit einer mikrobiologischen Kultur korrekt als negativ für *N. gonorrhoeae* erkannt. Wichtig ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Einschränkung der Spezifität hier vermutlich eher durch falsch-negative Befunde der Referenztestung zu erklären ist als durch falsch-positive Befunde der mikrobiologischen Testung.

Basierend auf diesen Angaben für die Sensitivität und die Spezifität der mikrobiologischen Kultur von einem urethralen Abstrich zur Diagnose einer urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion wurde die Anzahl richtig und falsch positiver beziehungsweise richtig und falsch negativer Testergebnisse auf 1.000 Patienten hochgerechnet. Hierfür wurde eine Prävalenz von *N. gonorrhoeae* von 15 % unter Patienten mit symptomatischer Urethritis zugrunde gelegt:

- Richtig Positive: 130 von 1.000 Patienten* (95%-KI: 116 – 139) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae* und werden mittels mikrobiologischer Kultur korrekt als solche identifiziert.
- Falsch Negative: 20 von 1.000 Patienten* (95%-KI: 11 – 34) sind infiziert mit *N. gonorrhoeae*, aber werden mittels mikrobiologischer Kultur als negativ diagnostiziert.
- Richtig Negative: 844 von 1.000 Patienten* (95%-KI: 826 – 849) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert und werden mittels mikrobiologischer Kultur korrekt als negativ diagnostiziert.
- Falsch Positive: 6 von 1.000 Patienten* (95%-KI: 1 – 24) sind nicht mit *N. gonorrhoeae* infiziert, aber werden mittels mikrobiologischer Kultur als positiv diagnostiziert.

3.2.5 Point of Care Diagnostik

3.2.5.1 Nachweis von *C. trachomatis* im Point of Care Test

Studien- und Patient*innencharakteristika:

Es erfolgte eine systematische Recherche nach Veröffentlichungen, die die diagnostische Genauigkeit von Point-of-Care-Tests im Vergleich zu NAAT-Tests aus Urin und/oder Urethralabstrich für die Erkennung von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* untersuchen. Als Point-of-Care-Tests wurden antigenbasierte Tests definiert, die Ergebnisse innerhalb von maximal 30 Minuten liefern.

Für die Point-of-Care-Diagnostik einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* konnte keine Studie identifiziert werden.

Für die Point-of-Care-Diagnostik von *C. trachomatis* wurden drei Studien identifiziert. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 2 abgebildet.

Tabelle 18 Studiencharakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit der Point of Care Diagnostik zum Nachweis von *C. trachomatis*

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
Bharara, T. 2022 ¹²⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=43 ▪ Indien ▪ 100% Männer ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis ▪ Alter: 86% der Patienten zwischen 18 und 35 ▪ Sexualverhalten: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Historie mehrerer Sexualpartner:innen: n=26 (60,5%) - Jemals Sexualkontakt im Rahmen von Sexarbeit: n=15 (34,9%) - Jemals Sexualkontakt mit Frau: n=39 (90,7%) - Regelmäßige Nutzung von Kondomen: n=3 (7%) ▪ Ein Patient mit bekannter HIV-Infektion ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 4,65% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direkter fluoreszierender Antikörper (DFA): MicroTrak <i>C. trachomatis</i> Direktproben-Test (Katalognummer: 8H149UL) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht näher definierte NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich
Renton, A. 2008 ¹²⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=436 ▪ Russland und Vereinigtes Königreich ▪ Frauen: n=204 (46,79%) ▪ Symptomatische Männer: n= 201 (46,1%) ▪ Alter der männlichen Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - 18-19: (15%) - 20-24: (29%) - ≥ 25: (66%) ▪ Sexualverhalten: <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten mit vaginalem Geschlechtsverkehr innerhalb der vergangenen Woche, n=79 (34%) ▪ HIV-Infektionen nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 32,84% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direkter fluoreszierender Antikörper (DFA) zum Nachweis von <i>C. trachomatis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht näher definierte Ligase Chain Reaction PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urethralabstrich
Tanaka, M. 2000 ¹¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosestudie, N=380 ▪ Japan ▪ Frauen: n=187 (49,2%) ▪ Männer: n= 193 (50,8%) ▪ 100% mit Symptomen einer Urethritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IDEIA PCE Chlamydia Test Kit (Dako, Ely, Cambridge-shire, UK) zum 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AmpliCor NAAT PCR-Diagnostik: Nachweis <i>C. trachomatis</i> im Urin

Studie	Charakteristika	Indextest	Referenztest
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter, HIV-Infektionen und Sexualverhalten für die männlichen Patienten nicht berichtet ▪ <i>C. trachomatis</i>-Prävalenz unter symptomatischen Männern: 30,05% 	Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	

Ergebnisse:

Zum Point-of-Care-Nachweis von *C. trachomatis* wurden drei Studien identifiziert, doch die Metaanalyse der Daten von 437 Patienten lieferte keine aussagekräftigen Ergebnisse für die klinische Anwendung. Die Spanne der berichteten Sensitivität reicht von 9% bis 100%. Über die drei Studien hinweg errechnete sich eine Sensitivität von 49,5%, wobei das 95%-Konfidenzintervall von 8% bis 91,8% reicht. Gerade die Sensitivität sollte bei einem Schnelltest hoch sein, um den Ausschluss einer Infektion zu erlauben.

Zudem sind die untersuchten Point-of-Care-Tests in ihrem Mechanismus so unterschiedlich, dass ein Pooling der Daten inhaltlich nicht sinnvoll erscheint. Zwei Studien untersuchten den Nachweis immunofluoreszierender Antikörper, welcher nur in einem professionellen Umfeld möglich ist. Eine andere Studie untersuchte ein Test Kit, welches den Nachweis über die Verfärbung eines Teststreifens auch für Laien erlaubt.

Aufgrund der unsicheren Genauigkeitsmaße und der Heterogenität der Schnelltestverfahren ist keine verlässliche klinische Empfehlung für diese Fragestellung möglich. Auf eine evidenzbasierte Empfehlung wird verzichtet.

3.3 Diskussion

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -aufarbeitung wurden zahlreiche Studien identifiziert, die relevante Daten für die hier zu beantwortenden diagnostischen Fragestellungen lieferten. Für nahezu alle relevanten Teilaspekte konnten Daten gewonnen und zusammengeführt werden. Basierend auf einer systematischen Beurteilung des Verzerrungsrisikos, der Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien sowie der Präzision und Direktheit der berechneten Effektschätzer wurde das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer bewertet. Die meisten Effektschätzer wurden mit einem moderaten oder niedrigen Vertrauen bewertet. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlichen Effektschätzer teilweise deutlich von den berechneten Werten für Sensitivität und Spezifität abweichen.

Zur Frage nach der klinischen Beurteilung von urethralem Ausfluss nach purulent vs. nicht-purulent und der diagnostischen Bedeutung konnte nur eine Studie identifiziert werden, die diese Fragestellung im für diese Leitlinie relevanten Patientenkollektiv untersucht. Es ist davon auszugehen, dass im klini-

schen Alltag – vor allem in Praxen, die nicht spezialisiert sind auf die Diagnostik und Therapie von sexuell übertragbaren Infektionen – regelhaft eine klinische Verdachtsdiagnose anhand der Morphe des Ausflusses gestellt wird. Ebenso ist zu vermuten, dass in diesen Fällen aufgrund der deutlichen Symptomlast häufig empirisch therapiert wird, bevor ein Erregernachweis vorliegt. Im Sinne des Antibiotic Stewardships hat es zentrale Bedeutung, zu wissen, welche Erreger in diesen Fällen mit welchen Antibiotika behandelt werden. Es sind weitere Studien notwendig, um einerseits die Häufigkeit der empirischen Therapie zu ermitteln und andererseits, um Sensitivität und Spezifität der klinischen Evaluation von Urethralausfluss im Setting der praktischen Versorgung zu evaluieren.

Die mikroskopische Diagnostik von urethralem Ausfluss zum Nachweis von intrazellulären Diplokokken und damit zum Nachweis einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* erscheint gemäß der für diese Leitlinie durchgeführten Metaanalyse ein wertvolles und schnell verfügbares diagnostisches Tool zu sein. In der Konsensuskonferenz zu dieser Leitlinie hat das Team aus Expertinnen und Experten die Vermutung geäußert, dass diese Methode in der klinischen Praxis dennoch selten Anwendung findet. Als Grund dafür wurde der zeitliche Aufwand für die Schulung des Personals sowie der zeitliche Mehraufwand bei der mikroskopischen Diagnostik während des klinischen Alltags beschrieben. Studien zur Versorgungsforschung diesbezüglich fehlen aktuell.

Die klinische Relevanz von Resistenztestungen bei *Mycoplasma genitalium* und *N. gonorrhoeae* wurden im Rahmen dieser Recherche nicht untersucht. Um die in der Diagnostik bestimmten Resistenzmuster auch in sinnvoller klinischer Anwendung zu bringen, ist Forschung zur klinischen Relevanz notwendig. Konkrete Handlungsempfehlungen bei Vorliegen einer Resistenzmutation sind wünschenswert für die einheitliche klinische Praxis.

Zur Point of Care Diagnostik (innerhalb von maximal 30 Minuten und durch Laien durchführbar) von sexuell übertragbaren Infektionen wurden zu wenig Studien identifiziert um eine Metaanalyse zu erstellen. Der zentrale Grund liegt darin, dass es außer Schnelltests zur HIV-Diagnostik aktuell kaum oder gar keine verfügbaren STI-Tests auf dem Markt gibt. Sollten solche Tests verfügbar werden, ist es von elementarer Bedeutung, die Testgenauigkeiten früh und transparent zu evaluieren, um deren Anwendung in Empfehlungswerke aufnehmen zu können oder von der Nutzung entsprechend abzuraten.

Als offene Forschungsfragen verbleiben aufgrund der überwiegenden GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer als „moderat“ oder „gering“ nahezu alle dem diagnostischen Review zugrundeliegenden Leitlinienfragen.

4 Therapie der Urethritis

4.1 Fragestellung, Methoden und Recherchedokumentation

4.1.1 Fragestellung

Welche Antibiotika eignen sich zur Behandlung der sexuell übertragenen bakteriellen Urethritis, wenn ein spezifischer mikrobiologischer oder laborchemischer Erregernachweis vorliegt?

4.1.2 PICO-Fragestellung

Tabelle 19 PICO-Schema: Therapie

		Inclusion	Exclusion
Population	P	<u>Primary:</u> Men* with any of the selected pathogens of sexually transmitted urethritis <u>Secondary:</u> Men* with non-gonococcal urethritis <u>Hinweis:</u> - keine Altersbegrenzung nach oben oder unten	Women Animal studies Localization other than urethritis
Intervention	I	All interventions assessed	
Comparison	C	Any of the included interventions or placebo / no treatment	
Outcome	O	Efficacy (“cure”): - by history, clinical, laboratory, microbiological Adverse events (AE): - AE (if possible, number of participants with at least 1 AE) - SAE (if possible, number of participants with at least 1 SAE) - Dropouts due to AEs - Induction of resistance in other (co-treated) pathogens	Resistenz an Isolaten (in-vitro-Studien)
Study type	S	<u>Primary:</u> - Randomized prospective, controlled, parallel-group studies and non-randomized, prospective controlled, parallel-group studies with at least 25 participants per study arm for which follow-up results have been reported. - Uncontrolled, prospective cohort studies with at least 50 participants for which follow-up results have been reported. - Studienprotokolle zu o.g. Studientypen - Letter, wenn diese Daten o.g. Studientypen beinhalten <u>Secondary:</u> - Systematic reviews, Meta-analysis until 2017	Leitlinien Retrospective cohort studies Case-control studies Cross-sectional studies Case reports, case series SR and MA earlier than 2017 Non-systematic Reviews Editorials, Comments Conference abstracts
Time	T	2000 – 11/2022	Publication earlier than 2000

4.1.3 Besonderheiten der Methodik im Bereich der Therapie

4.1.3.1 Umgang mit aggregierter Evidenz

In der systematischen Recherche wurden im ersten Selektionsschritt systematische Reviews (SR) gesichtet. Neben der Erfüllung der PICO-Kriterien war Voraussetzung für den Einschluss, dass diese nach 2017 veröffentlicht wurden und eine ausreichend gute Qualität in der Bewertung mit Hilfe des AMSTAR-2-Instrumentes⁵ erreichten.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Konnten die Ergebnisse der SR, z.B. aufgrund fehlender Subgruppenauswertungen für die männliche Population oder aufgrund kritisch niedriger Qualität in der AMSTAR-2-Bewertung⁵ nicht in diese Evidenzsynthese einbezogen werden, wurden die von den SR eingeschlossenen Primärstudien gesichtet und geprüft, ob diese in der De-novo-Recherche der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

Für den Fall, dass SR einen Suchzeitraum wählten, der auch Studien aus den Jahren vor 2000 abbildete, wurden diese Primärstudien nur dann in die systematische Evidenzsynthese einbezogen, wenn der SR eine ‚hohe‘ oder ‚moderate‘ Qualität in der AMSTAR-2-Bewertung⁵ erhielt. Bei SR mit ‚kritisch niedriger‘ oder ‚niedriger‘ Qualität kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Studienpool vollumfänglich ist. Darin identifizierte Primärstudien von vor 2000 werden daher nur als Zusatzinformation beschrieben.

Für die therapeutischen Fragestellungen wurden darüber hinaus die Refrenzlisten der CDC guidelines¹⁴⁸ gesichtet und Publikationen herangezogen, sofern sie der PICO-Frage der Leitliniengruppe entsprachen und im Falle von SR eine ausreichend gute Qualität in der AMSTAR-Bewertung⁵ erhielten.

4.1.3.2 Berechnung der gepoolten Effektschätzer

Soweit möglich sowie klinisch und statistisch sinnvoll, wurden gepoolte Effektschätzer (Software: Review Manager, Version 5.3) in Anlehnung an die Empfehlungen des Cochrane Handbuchs zur Durchführung von Metaanalysen¹⁴⁹ berechnet.

Die Analyseeinheit war die Anzahl der Patient*innen, bei denen der Endpunkt eintrat bzw. nicht eintrat. Für dichotome Variablen wurden das Relative Risiko und das 95% Konfidenzintervall berechnet. Wenn möglich wurden die Berechnungen in der Intention-to-treat-Population durchgeführt. Abgewichen wurde von diesem Vorgehen, wenn in den Metaanalysen dadurch eine methodische Heterogenität entstand, die bei Verwendung von Per-protocol-Populationen nicht entstanden wäre. Im Fall der Berechnung der Ergebnisse zu Outcomes mit einer geringen Anzahl an Ereignissen, wie etwa ‚schwere unerwünschte Ereignisse‘ oder ‚Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘, wurde zusätzlich zum Relativen Risiko auch ein Peto Odds Ratio berechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Wurden (schwere) unerwünschte Ereignisse in den Studien nicht für die Analyseeinheit ‚Patient‘ berichtet, erfolgte eine deskriptive Darstellung der Ereignisse.

Die klinische Heterogenität wurde anhand der Population, Intervention, Kontrollintervention sowie der Endpunktdefinition und der Nachbeobachtungszeiten beurteilt.

Die Berechnung der statistischen Heterogenität erfolgte mittels I^2 , Chi^2 sowie τ^2 . Von der Berechnung eines gepoolten Effektes wird abgesehen, wenn sich für den Heterogenitätstest ein p-Wert von $<0,05$ errechnet.¹⁵⁰

Da sich die statistische Heterogenität beim Pooling von nur 2 Studien nicht verlässlich berechnen lässt, wurden wenige Studien nur dann gepoolt, wenn sich die Konfidenzintervalle der Einzelstudien ausreichend überlappten.

Aufgrund der in allen Vergleichen vorhandenen klinischen Heterogenität wurde auf die Verwendung des Modells der festen Effekte verzichtet. Im Einzelnen wurden die Begründungen für die Verwendung des Modells der zufälligen Effekte in der Kommentarspalte der Summary-of-findings-Tabellen in den Kapiteln 4.2 bis 4.2.8 beschrieben. Die gepoolten Effekte wurden mit der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Wurden für Fragestellungen jeweils nur eine Primärstudie identifiziert, erfolgte eine (Nach-)Berechnung der relativen Risiken und Konfidenzintervalle auf Basis der absoluten Ereignisse pro Behandlungsgruppe, wenn möglich in der Intention-to-treat-Population. Nichtunterlegenheitsstudien wurden hierbei behandelt wie Überlegenheitsstudien und ebenfalls re-analysiert.

Wurden in den Studien mehrere Nachbeobachtungszeiträume betrachtet, wurde diejenige in die Analysen einbezogen, die am nächsten an 28 Tagen lagen. Abgewichen wurde von diesem Vorgehen, wenn in den Metaanalysen dadurch eine klinische Heterogenität entstand, die bei Verwendung eines kürzeren Nachbeobachtungszeitraumes nicht entstanden wäre.

Wären mehr als 10 Studien in eine Metaanalyse eingeschlossen worden, wäre das Risiko für Publikationsbias mittels Funnel Plot ermittelt worden.

4.1.3.3 Risk of Bias-Bewertung

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos von RCTs wurden mit dem Risk of Bias 2.0 Instrument⁶ und die von nicht randomisierten Studien mit dem ROBINS-I Instrument⁷ endpunktspezifisch durchgeführt. Für RCTs ist damit eine Gesamtwertung für jeden Endpunkt als niedriges oder hohes Biasrisiko bzw. ‚einige Bedenken‘ möglich.⁶ Bei nicht-randomisierten Studien ergeben sich für eine endpunktspezifische Gesamtwertung fünf mögliche Kategorien: niedriges, moderates, schwerwiegendes oder kritisches Biasrisiko bzw. ‚keine Information‘.⁷

4.1.3.4 GRADE-Bewertung

Für die GRADE-Bewertung der (gepoolten) Effektschätzer wurden die in Tabelle 20 **Tabelle 1** dargestellten Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 20 GRADE evaluations in the therapeutic review for the urethritis guideline

Domäne	Kriterien	Effekt auf die GRADE-Bewertung
Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse	low risk of bias or some concerns (RoB 2.0) low risk of bias (ROBINS-I)	Keine Herabstufung

Domäne	Kriterien	Effekt auf die GRADE-Bewertung
Gesamtwertung der jeweils beitragenden Studien; Risk of Bias 2.0 Instrument ⁶ für randomisiert kontrollierte Studien / ROBINS-I ⁷ für nicht-randomisierte Studien)	high risk of bias (RoB 2.0) somes concerns (ROBINS-I)	Herabstufung -1
	serious risk of bias (ROBINS-I)	Herabstufung -2
	critical risk of bias (ROBINS-I)	Herabstufung -3
	Bei mehreren beitragenden Studien wurde jeweils das höchst bewertete Risiko zugrunde gelegt	Herabstufung um bis zu -3
Inkonsistenz	Nur eine beitragende Studie	Keine Herabstufung
	Beurteilung anhand visueller Inspektion der Effektschätzer und Überlappung der Konfidenzintervalle sowie anhand der statistischen Heterogenität (I ²)	Herabstufung um bis zu -1
Indirektheit	Gemischte Population: Geschlecht < 80% männlich + ausreichend hohes Gewicht der Studie	Herabstufung um bis zu -1
	Gemischte Population: Geschlecht < 50% männlich + ausreichend hohes Gewicht der Studie Anmerkung: diese Studien wurden im Screeningprozess ausgeschlossen. Es befinden sich jedoch auch Studien im Evidenzkörper, die für relevante Endpunkte rein männliche Subgruppenanalysen berichten und daher eingeschlossen wurden. Werden in solchen Studien Sicherheitsendpunkte geschlechtsunspezifisch berichtet, erfolgt eine Abwertung der Direktheit.	Herabstufung um -2
	Gemischte Lokalisation (z.B. anal, pharyngeal) >> Ausnahme: AE, SAE, Dropout due to AE < 80% urogenital + ausreichend hohes Gewicht der Studie	Herabstufung um bis zu -1
Mangelnde Präzision	Konfidenzintervall umfasst <u>nicht</u> die minimal bedeutsamen Unterschiede (für dichotome Outcomes definiert als 0,80 und 1,25), z.B. RR = 1,05 (0,88-1,20) oder RR = 0,55 (0,38-0,75)	Keine Herabstufung
	Konfidenzintervall umfasst mindestens einen der minimal bedeutsamen Unterschiede (Definition wie oben) (z.B. RR = 1,05 (0,70-2,43) oder RR = 0,55 (0,21-0,99))	Herabstufung um bis zu -1
	Sehr breites Konfidenzintervall; RR umfasst die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und 0,01 oder 100	Herabstufung -2
Publikationsbias	Nicht detektiert	Keine Herabstufung
	Nicht detektierbar (< 10 Studien pro Synthese)	Keine Herabstufung
	Detektiert (z.B. mittels Funnel plot, durchgeführt ab 10 beitragenden Studien)	Herabstufung -1
Großer Effekt	Effektschätzer für dichotome Outcomes <2 bzw. >0,5 und/oder kein statistisch signifikanter Unterschied	Keine Heraufstufung
	Effektschätzer für dichotome Outcomes >2 bzw. <0,5 und statistisch signifikanter Unterschied	Heraufstufung +1
	Effektschätzer für dichotome Outcomes >5 bzw. <0,2 und statistisch signifikanter Unterschied	Heraufstufung +2
Dosis-Wirkungs-Beziehung	Wenn vorliegend	Heraufstufung +1
Plausible konfundierende Faktoren würden den Effekt vergrößern	Wenn vorliegend	Heraufstufung +1

4.1.4 Recherchedokumentation und eingeschlossene Studien

4.1.4.1 Systematische Recherche

Die Suche erfolgte am 09.11.2022 mittels der im Anhang (siehe Kapitel 6.1.3) dargestellten Suchstrategien in den Datenbanken Medline und Embase via Ovid sowie Cochrane CENTRAL. Es wurden insgesamt 5.437 Treffer identifiziert, dubletten- und sprachbereinigt 3.357. Im Titel- und Abstractscreening

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

wurden 180 Publikationen eingeschlossen, von denen 38 Publikationen in der Volltextbewertung eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurden 11 Studien im Rahmen des Referenzlistenscreenings eingeschlossen.

In den zuletzt 49 eingeschlossenen Publikationen^{18,151-199} wurden 47 Studien berichtet. Das Prisma-Flowchart¹⁰⁴ im Kapitel 4.1.4.3 zeigt die Ein- und Ausschlüsse der unterschiedlichen Stadien der Studienelektion.

Umgang mit den Ergebnissen des Referenzlistenscreenings

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit¹⁹⁵ aus dem Jahr 2019 eingeschlossen, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung antibiotischer Therapien bei Patient*innen mit genitaler C. trachomatis Infektion untersuchte und auch Studien einschloss, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden. Da die gepoolten Ergebnisse des Cochrane reviews¹⁹⁵ aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nicht herangezogen werden konnten, wurden die eingeschlossenen Primärstudien geprüft und fünf¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ zur Beantwortung dieser Leitlinienfragestellung eingeschlossen und systematisch aufbereitet.

In der systematischen Recherche zu der diagnostischen Fragestellung dieses Leitlinienprojektes wurde als Zufallstreffer ein systematischer Review²⁰⁰ identifiziert, der die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Cefixim bei Infektionen mit N. gonorrhoeae untersuchte und dessen Qualität in dem AMSTAR-2-Instrument⁵ mit ‚kritisch niedrig‘ bewertet wurde. In dessen Referenzliste fand sich ein weiterer SR²⁰¹ mit ähnlicher Fragestellung, dessen methodische Qualität ebenfalls mit ‚kritisch niedrig‘ bewertet wurde. Das Screening der in beiden SR eingeschlossenen Primärstudien erbrachte keine zusätzlichen Treffer ab dem Jahr 2000 auswärts. Die vier¹⁹⁶⁻¹⁹⁹ in den SR identifizierten Primärstudien der Jahre vor 2000 wurden zur Information eingeschlossen, gemäß den im Kapitel 4.1.3.1 aufgeführten Erläuterungen jedoch nicht systematisch aufbereitet.

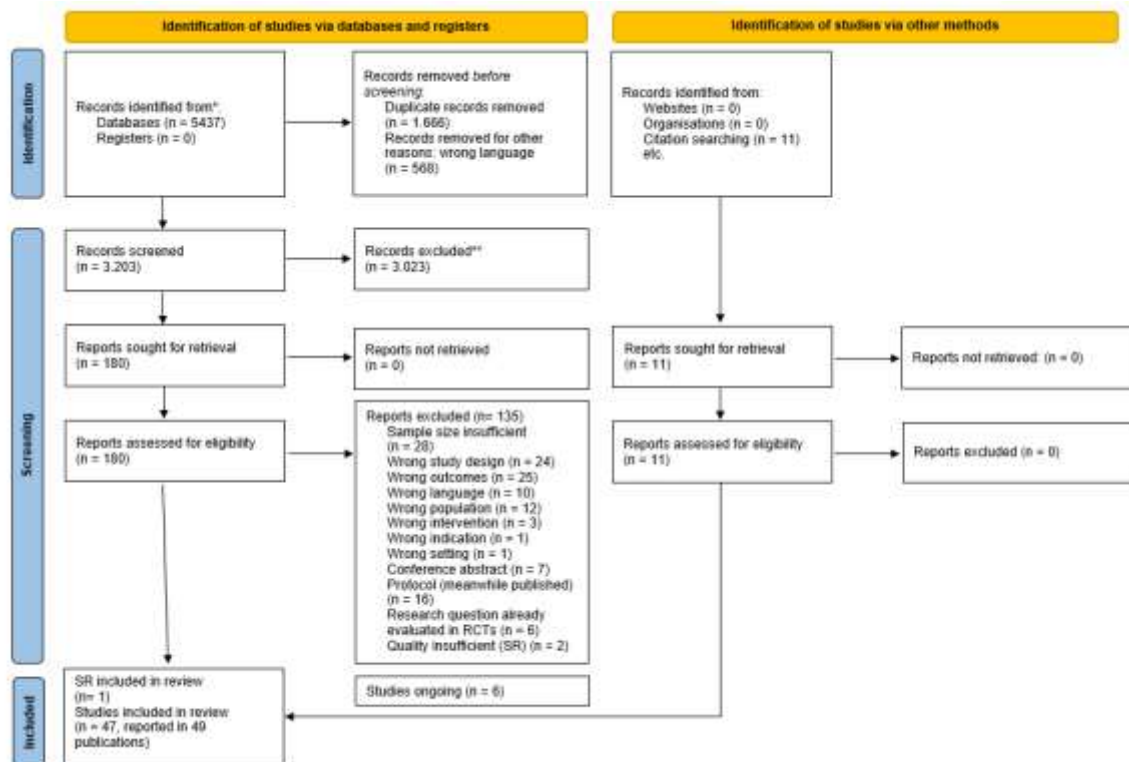
In dem Kapitel 6.1.3.5 werden die Ergebnisse des Referenzlistenscreenings tabellarisch dargestellt.

4.1.4.2 Anzahl der identifizierten Publikationen

Medline	Embase	Central	sum
2000	3180	257	5437

4.1.4.3 Flussdiagramm

Abbildung 3: Flussdiagramm Therapie



4.1.5 Recherchedokumentation der Nachrecherche für den Wirkstoff „Delafloxacin“

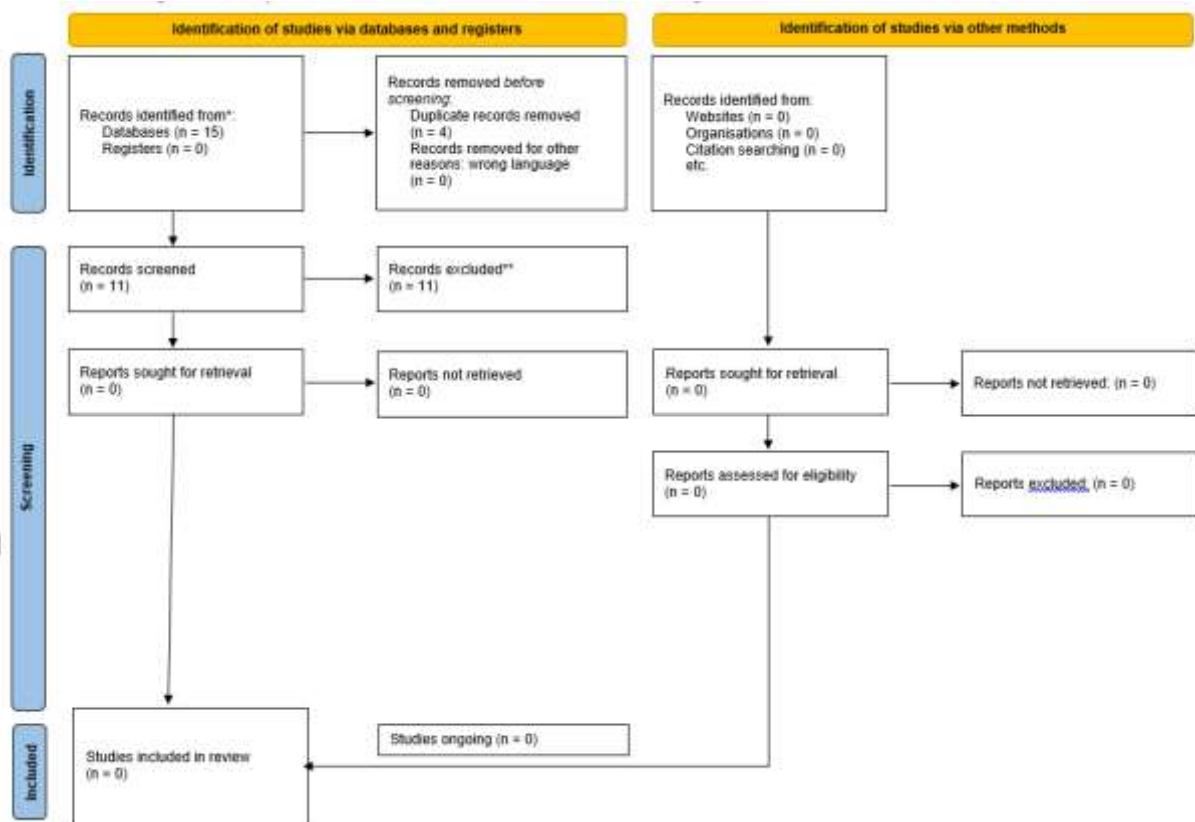
4.1.5.1 Systematische Recherche

Mit der im Kapitel 4.1.4.1 beschriebenen systematischen Recherche wurde eine randomisiert kontrollierte Studie¹⁵³ identifiziert, die den Wirkstoff Delafloxacin untersuchte. Da der Wirkstoff nicht in die Recherchestrategie vom 09.11.2022 integriert war, ist die Publikation als Zufallstreffer zu werten. Um auch zu diesem Wirkstoff eine umfassende Einschätzung treffen zu können, wurde eine Nachrecherche mit denselben Kriterien wie in den Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 beschrieben in den Datenbanken Medline und Embase vorgenommen.

4.1.5.2 Anzahl der identifizierten Publikationen

Medline	Embase	Summe
5	10	15

4.1.5.3 Flussdiagramm



4.1.6 Methodische Qualität der identifizierten systematischen Reviews

Ein systematischer Review¹⁹⁵ wurde im AMSTAR-2-Instrument⁵ in der Gesamtbewertung mit einer „hohen Qualität“ bewertet. Er schloss auch Primärstudien aus den Jahren vor 2000 ein. Diese wurden gesichtet und in die Evidenzsynthese inkludiert, wenn sie den übrigen Einschlusskriterien der De-novo-Recherche entsprachen (siehe Tabelle 19). Hierdurch konnten zusätzlich fünf Primärstudien¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ für den Erreger *C. trachomatis* eingeschlossen werden.

4.1.7 Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien

Eine detaillierte tabellarische Darstellung jedes Bewertungsitems des RoB 2.0⁶- und des ROBINS-I-Instrumentes⁷ für die priorisierten Endpunkte findet sich im Anhang (Kapitel 6.2.3).

Im Rahmen der Gesamtwertung des Verzerrungsrisikos in den RCTs wurde der überwiegenden Mehrheit der priorisierten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungsrisiko zugeordnet (52 von 61 endpunktspezifischen Bewertungen, 85,3 %). Einige Bedenken wurden 7 von 61 (11,5 %) und ein geringes Verzerrungsrisiko nur 2 der 61 endpunktspezifischen Bewertungen (3,3 %) zugeordnet.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Im Rahmen der Gesamtwertung des Verzerrungsrisikos in den nicht randomisierten Studien wurde der überwiegenden Mehrheit der priorisierten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien ein schwerwiegendes Verzerrungsrisiko zugeordnet (38 von 52 der endpunktspezifischen Bewertungen, 73,1 %). Ein kritisches Verzerrungsrisiko wurde in 14/52 (26,9 %) der endpunktspezifischen Bewertungen vergeben. Ein moderates oder ein geringes Verzerrungsrisiko wurde nicht vergeben.

Die wichtigsten Gründe für das häufig als schwerwiegend oder kritisch bewertete Verzerrungsrisiko in den nicht randomisierten Studien waren die nicht vorhandene Kontrolle für Confounding und die fehlenden Endpunktdaten.

Das Verzerrungsrisiko der fünf aus dem Cochrane-Review von Paez et al.¹⁹⁵ stammenden Primärstudien¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ wurde dem Cochrane-Review entnommen und nicht nachbewertet.

4.1.8 Charakteristika der Studienpopulation

Der überwiegende Anteil der identifizierten Studien hat Personen ab 18 Jahren eingeschlossen^{152,155,156,158,161,162,165,169-173,176,178,179,181,184,186-191,193}.

In 13 Studien (14 Publikationen) erfolgte der Einschluss von Personen ab einem Alter von 14 Jahren^{164,180}, 15 Jahren^{151,153,154} oder 16 Jahren^{18,159,160,167,168,175,185,192,194}. Ausschließlich Jugendliche bzw. junge Erwachsene (12-21 Jahre) wurden in einer Studie eingeschlossen¹⁵⁷.

In drei Studien^{163,182,183} konnten weder in den Einschlusskriterien noch in den Baselinecharakteristika Angaben zum Alter der Studienpopulation identifiziert werden.

Studienspezifische Lage- und Streuungsmaße des Alters befinden sich in den Evidenzbeschreibungen der **Kapitel 4.2 bis 4.2.8**.

Es wurden in den systematischen Recherchen keine Studien identifiziert, die in ihren Einschlusskriterien den Umgang mit trans Personen, insbesondere mit Neophallus/Neopenis genauer beschrieben haben. Die Daten zur Therapie lassen daher nur indirekte Rückschlüsse auf trans Personen mit Neopenis/Neophallus zu.

4.2 Inhaltliche Ergebnisse zur Therapie

4.2.1 Kalkulierte antibiotische Therapie der gonorrhöischen Urethritis

4.2.1.1 Ceftriaxon plus Doxycyclin vs. Cefixim plus Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁸⁸ schloss Patient*innen mit einer Koinfektion von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*, unabhängig von der Lokalisation ein ($N=204$, Alter: $MW (SD)$ (Ceftriaxon plus Doxycyclin) 30 ($\pm 6,98$), (Cefixim plus Doxycyclin) 34,61 ($\pm 10,19$)). Der Anteil der männlichen Personen betrug in beiden Behandlungsgruppen $>90\%$, der der genitalen Infektionen $>50\%$. Der Erregernachweis erfolgte mittels NAAT im Erststrahlurin oder Genitalabstrich (urethral/ zervikal/ vulvovaginal). Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: In der Studie wurde die Anwendung von 1.000mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.v. mit der von 800mg Cefixim als Einzeldosis, p.o. jeweils in Kombination mit 100mg Doxycyclin, zweimal pro Tag p.o. für 7 Tage verglichen.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen nach Anwendung der Einzeldosis wurden die ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘, die ‚anamnestische Abheilung des genitalen Ausflusses‘ sowie die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT evaluiert. Zudem wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse und die ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ erfasst. Die Auswertungen erfolgten geschlechtsunspezifisch und Personen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with cefixime 800 mg plus doxycycline 100 mg BID	Risk with ceftriaxone 1 g plus doxycycline 100 mg BID				
cure (history): resolution of genital discharge	674 per 1.000	876 per 1.000 (701 to 1.000)	RR 1.30 (1.04 to 1.62)	102 (1 RCT) ¹⁸⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Cure (history): resolution of dysuria	775 per 1.000	814 per 1.000 (651 to 1.000)	RR 1.05 (0.84 to 1.31)	83 (1 RCT) ¹⁸⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Dropouts due to adverse events	190 per 1.000	165 per 1.000 (82 to 327)	RR 0.87 (0.43 to 1.72)	152 (1 RCT) ¹⁸⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	Adverse events are not analysed as they were reported without reference number: Intervention: n= 25 Control: n= 29

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with cefixime 800 mg plus doxycycline 100 mg BID	Risk with ceftriaxone 1 g plus doxycycline 100 mg BID				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Der Endpunkt ‚anamnestische Abheilung des genitalen Ausflusses‘ wurde von mehr Patient*innen in der mit Ceftriaxon (876/1.000) behandelten Gruppe erreicht als in der mit Cefixim (674/1.000) (RR 1,30 (95% KI: 1,04 – 1,62) 1 RCT, $n=102$, GRADE ++OO). Für die Endpunkte ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ (814 vs. 775/1.000; RR 1,05 (95% KI: 0,84 – 1,31) 1 RCT, $n=83$, GRADE ++OO) sowie ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ (165 vs. 190/1.000; RR 0,87 (95% KI: 0,43 – 1,72) 1 RCT, $n=152$, GRADE ++OO) errechneten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Therapiegruppen. Die absolute Anzahl unerwünschter Ereignisse betrug in der Gruppe der mit Ceftriaxon behandelten Teilnehmer*innen $n= 25$ und in der mit Cefixim behandelten $n= 29$).

Kommentare: Die Ergebnisse für den Endpunkt ‚laborchemische Abheilung‘ sind erregerspezifisch im Kapitel 4.2.3.1 berichtet. Auf eine Analyse der Ergebnisse für *C. trachomatis* wurde verzichtet, da in beiden Gruppen Doxycyclin angewandt wurde.

4.2.1.2 Ciprofloxacin plus Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁸⁴ schloss Patient*innen mit genitalen Ulcera oder genitalem Ausfluss ein ($N=561$, Alter: Median (IQR) 28 (23 – 36)). Bei 183/186 männlichen Patienten mit urethralem Ausfluss lagen zu Studienbeginn Ergebnisse der Labordiagnostik vor, allerdings konnte bei 37 Studienteilnehmern kein Pathogen identifiziert werden. 20 Patienten waren mit mehr als einem Erreger infiziert. Der Erregernachweis erfolgte für *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* mit der Ligase-Ketten-Reaktion (LCR) und für *T. vaginalis* mit einer Kultur. Der HIV-Status wurde nur für Patient*innen mit genitalen Ulcera berichtet.

Interventionen: Untersucht wurde die Kombination von 500mg Ciprofloxacin als Einzeldosis, p.o. mit 100mg Doxycyclin, zweimal pro Tag für 7 Tage, p.o.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen wurde die ‚klinische Abheilung‘ anhand des urethralen Ausflusses evaluiert. Die Analyse erfolgte geschlechtsspezifisch und Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunktbewertung wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Der Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ wurde erregerübergreifend von 81/100 der männlichen Patienten (81 %) erreicht.

Kommentare: Die Auswertung spezifisch für die ausschließlich mit *N. gonorrhoeae* infizierte Patientengruppe ist im Kapitel 4.2.3.10 abgebildet. Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.1.3 Metronidazol plus Doxycyclin plus Gentamicin vs. Doxycyclin plus Gentamicin

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine einfach verblindete RCT¹⁵⁸ (N= 411, Alter: MW (Spanne) 26,4 (18–63) wurden männliche Patienten mit Symptomen einer Urethritis eingeschlossen. Der Nachweis erfolgte erregerspezifisch: *N. gonorrhoeae* mittels Gramfärbung und PCR, *C. trachomatis* mittels LCR und *T. vaginalis* mittels Kultur und PCR. Bei 20,2% der Teilnehmer war zu Studienbeginn kein Urethritiserreger nachweisbar. Die untersuchten Erreger waren wie folgt verteilt: *N. gonorrhoeae* 302/411 (73,5%), *T. vaginalis* 71/411 (17,3%), *C. trachomatis* 2/289 (0,7%). Die Prävalenz von HIV in der Population zu Beginn der Studie betrug 43,1%.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung 2.000mg Metronidazol als Einzeldosis, p.o versus Placebo - jeweils in Kombination mit 100mg Doxycyclin, zweimal am Tag, p.o. über 7 Tage sowie 240mg Gentamicin als Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 7 Tagen wurden die ‚anamnestische Abheilung‘, definiert als abgeklungene Beschwerden der Urethritis sowie die ‚klinische Abheilung‘, definiert als klinisch nicht mehr verifizierbarer urethraler Ausfluss, evaluiert. Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with gentamicin 240 mg plus doxycycline 100 mg BID	Risk with metronidazol 2 g plus doxycycline 100 mg BID				
Cure (history)	712 per 1.000	698 per 1.000 (612 to 797)	RR 0.98 (0.86 to 1.12)	373 (1 RCT) ¹⁵⁸	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Clinical cure	832 per 1.000	849 per 1.000 (774 to 932)	RR 1.02 (0.93 to 1.12)	371 (1 RCT) ¹⁵⁸	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Ergebnisse: In einer Auswertung über alle Erreger hinweg ergab sich für beide Endpunkte im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚anamnestische Abheilung‘ (698 vs. 712/1.000, RR 0,98 (95% KI 0,86 – 1,12) 1RCT, n= 373, GRADE +++O) und ‚klinische Abheilung‘ (849 vs. 832/1.000, RR 1,02 (95% KI 0,93 – 1,12) 1 RCT, n= 371, +++O).

4.2.2 Kalkulierte antibiotische Therapie der nicht-gonorrhöischen Urethritis

4.2.2.1 Azithromycin vs. Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei doppelt verblindete RCTs^{18,160} verglichen die Wirksamkeit und Sicherheit von Azithromycin mit Doxycyclin bei männlichen Patienten mit einem Nachweis von *M. genitalium* im Urin.

In der Studie von Manhart et al.¹⁸ (ITT-Population N= 606, Alter: MW (SD) 33,7 (±10)) wurden 422 männliche Patienten (mITT-Population) mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (HPF) im Urethrasekret mit Nachweis einer nicht-gonorrhöischen oder idiopathischen Urethritis untersucht. Der Erregernachweis im Urin erfolgte mittels Kultur und NAAT. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde für die Gesamtpopulation der Studie berichtet und betrug in der Azithromycingruppe 2,4 % und in der Doxycyclingruppe 3,6 %.

In die Studie von Schwebke et al.¹⁶⁰ (N= 305, Alter: MW (SD) 26,8 (±6,9)) wurden männliche Patienten mit nicht-gonorrhöischer Urethritis, definiert durch urethralen Ausfluss oder Dysurie sowie >5 PMKG pro 3–5 Öl-Immersionfeld im urethralen Abstrich und ohne Nachweis von *N. gonorrhoeae*, eingeschlossen. Der Nachweis erfolgte je nach Erreger mittels NAAT oder PCR. Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Interventionen: Manhart et al.¹⁸ verglichen die Anwendung von 1.000mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. mit der zweimal täglichen Anwendung von 100mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Beide Gruppen erhielten zudem ein Placebo. Schwebke et al.¹⁶⁰ verglichen 1.000mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o mit 100mg Doxycyclin zweimal täglich p.o. für 7 Tage, jeweils mit oder ohne 2.000mg Tinidazol als Einzeldosis p.o.

Endpunkte: Die Metaanalyse bezieht sich auf die ‚klinische Abheilung‘, definiert aus der Kombination der Abwesenheit von urethralem Ausfluss und <5 PMKG/HPF (unabhängig vom Vorhandensein urethraler Symptome)¹⁸ bzw. als Symptombefreiheit und ≤ 5 PMKG/ Ölimmersionfeld (OIF) im urethralen Abstrich oder Symptombefreiheit und fehlender urethraler Ausfluss.¹⁶⁰ Die Beobachtungszeiträume waren definiert als 3 Wochen nach Einschluss (erlaubtes Zeitfenster 2 – 5 Wochen)¹⁸ beziehungsweise 15 – 45 Tage nach Therapieende.¹⁶⁰ Teilnehmer mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Manhart et al.¹⁸ erfassten darüber hinaus die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘, während Schwebke et al.¹⁶⁰ die Anzahl der unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse zählte. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht analysiert, da die Autor*innen der Studien^{18,160} die Klassifikation der unerwünschten Ereignisse nicht berichteten.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID with or without tinidazole 2 g	Risk with azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g				
Clinical cure	802 per 1.000	818 per 1.000 (762 to 883)	RR 1.02 (0.95 to 1.10)	673 (2 RCTs) ^{18,160}	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Mantel-Haenszel missings excluded Random effects model: +/- tinidazole

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: ≥ one study with high risk of bias

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100mg BID	Risk with Azithromycin 1 g				
Number of participants with expected treatment related adverse events (nausea, vomiting, diarrhea, rash)	180 per 1.000	185 per 1.000 (124 to 277)	RR 1.03 (0.69 to 1.54)	422 (1 RCT) ¹⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	SAE were not analysed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced. "One severe adverse event occurred in the azithromycin group and 3 occurred in the doxycycline group; none were related to study drugs."

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID with or without tinidazole 2 g	Risk with azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g				
Dropouts due to adverse events	not estimable	not estimable	RR 0.32 (0.01 to 7.76)	305 (1 RCT) ¹⁶⁰	⊕○○○ Very low ^{a,b}	Peto OR: 0.13 [95% CI 0.00, 6.51] AE and SAE were reported differently than defined for S3-LL MUM AE: Number of patients with nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, taste abnormality reported (without reference number): Intervention: n= 26 Control: n= 33 SAE: number of SAE reported without information on drug received; additionally no classification for severity of AE reported

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. very large confidence interval that includes the line of no effect (1.00) AND 0.01 or 100.0

Ergebnisse: In einer Metaanalyse mit dem Modell der zufälligen Effekte errechnete sich für den Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Therapiegruppen (818 vs. 802/1.000, RR 1,02 (95% KI: 0,95 – 1,10) I²= 0%, 2 RCTs^{18,160}, n=673, GRADE +++O). Die Anzahl unerwünschter gastrointestinaler Effekte betrug in der Azithromyngruppe n= 26 und in der Doxycyclingruppe n= 33.¹⁶⁰

Für die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘ errechnete sich in der Studie von Manhart et al.¹⁸ kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Therapiegruppen (185 vs. 180/1.000, RR 1,03 (95% KI 0,69 – 1,54) 1 RCT, n=422, GRADE ++OO). In der Azithromyngruppe ereignete sich 1 schweres unerwünschtes Ereignis, in der Doxycyclingruppe 3 – keines wurde von den Studienautor*innen als therapieassoziiert eingeschätzt.¹⁸ Für die ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignissen‘ errechnete sich in der Studie von Schwebke et al. ¹⁶⁰ kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Therapiegruppen (0/156 vs. 1/149, RR 0,32 (95% KI: 0,01 – 7,76) 1 RCT, n=305, GRADE +OOO).

Kommentare: Auf Basis der im Kapitel 4.2.2.2 abgebildeten Ergebnisse entschied sich die Leitlinien-Gruppe auch die Teilnehmer in die gepoolten Analyse aufzunehmen, die eine Kombinationstherapie mit Tinidazol erhielten.¹⁶⁰ Die in die Analyse einbezogene Teilnehmerzahl der mit Azithromycin und Doxycyclin behandelten Patienten konnte hierdurch erhöht werden.

4.2.2.2 Azithromycin oder Doxycyclin plus Tinidazol vs. Azithromycin oder Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine doppelt verblindete RCT¹⁶⁰ (N=305, Alter: MW (SD) 26,8 (±6,9)) wurden männliche Patienten mit nicht-gonorrhöischer Urethritis, definiert durch urethralen Ausfluss oder Dysurie sowie >5 PMKG pro 3–5 Öl-Immersionfeld im urethralen Abstrich und ohne Nachweis von *N. gonorrhoeae*, eingeschlossen. Der Nachweis erfolgte je nach Erreger mittels NAAT oder PCR. Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Interventionen: In dieser Analyse wurde die Ergänzung von Tinidazol 2.000 mg p.o. als Einmalgabe, ergänzend zu einer Behandlung mit Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einzeldosis oder Doxycyclin 100 mg zweimal täglich p.o. für 7 Tage mit der jeweiligen Anwendung von Azithromycin oder Doxycyclin ohne Tinidazol bei Patienten mit NGU evaluiert.

Endpunkte: Untersucht wurden für die Population der NGU die ‚klinische Abheilung‘ definiert als Symptombefreiheit und ≤ 5 PMKG/ Ölimmersionfeld (OIF) im urethralen Abstrich bzw. Symptombefreiheit und fehlender urethraler Ausfluss. In der Studie wurde die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘ nicht berichtet.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID	Risk with Azithromycin 1g or Doxycycline 100 mg BID plus tinidazole 2 g				
Clinical cure	858 per 1.000	875 per 1.000 (798 to 970)	RR 1.02 (0.93 to 1.13)	251 (1 RCT) ¹⁶⁰	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Dropouts due to adverse events	not estimable	not estimable	not estimable	305 (1 RCT) ¹⁶⁰	- ^b	AE and SAE were reported differently than defined for S3-LL MUM AE: number of patients with nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, taste abnormality reported (without reference number) Intervention: n= 40 Control: n= 19 SAE: number of SAE reported without information on drug received; additionally no classification for severity of AE reported

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. not conducted, as no events occurred in intervention or control group

Ergebnisse: Für den Endpunkte ‚klinische Abheilung‘ errechnete sich im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied (875 vs. 858/1.000, RR 1,02 (95% KI 0,93 - 1,13) 1 RCT, n= 251, GRADE moderat). Es gab in beiden Gruppen keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Anzahl unerwünschter gastrointestinaler Effekte betrug in der zusätzlich mit Tinidazol behandelten Gruppe n= 40 und in der Kontrollgruppe n= 19.

4.2.2.3 Rifalazil vs. Azithromycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine doppelt verblindete multicenter RCT¹⁶¹ wurden männliche Teilnehmer mit nicht länger als 14 Tage andauernden Symptomen einer nicht-gonorrhöischen Urethritis eingeschlossen (N=170, Alter, MW (SD) (Azithromycin): 28,4 (±6,5), (2,5 mg Rifalazil): 27,9 (±7,1), (12,5 mg Rifalazil): 27,9 (±7,0), (25 mg Rifalazil): 28,7 (±7,5)). Definiert war die NGU durch urethralen Ausfluss, ≥ 5 PMKG in der Gramfärbung des urethralen Abstrichs und die Abwesenheit von Gonokokken. Patienten mit HIV-Infektionen wurden ausgeschlossen.

Interventionen: In der Studie wurden 3 Dosierungen von Rifalazil (2,5mg, 12,5mg sowie 25mg) mit der Anwendung von 1.000mg Azithromycin verglichen. Die Applikationen erfolgten jeweils als Einzeldosis, p.o.

Endpunkte: Nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 bzw. 5 Wochen wurden die ‚laborchemische Abheilung‘, definiert als Eradikation (je nach Erreger via NAAT, PCR oder Kultur) der zu Studienbeginn identifizierten Erreger im Erststrahlurin sowie die ‚klinische Abheilung‘, definiert als Abwesenheit von Symptomen und < 5 PMKG im urethralen Abstrich evaluiert. Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Die ‚Anzahl der Patienten mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ wurde über alle Dosierungen hinweg berichtet. Die Nachbeobachtungszeit wurde nicht genauer beschrieben und Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden nicht ausgeschlossen.

Da die von der Leitliniengruppe prädefinierten Fallzahlen für die erregerspezifischen Auswertungen nicht erreicht wurden, wurde die ‚laborchemische Abheilung‘ nicht analysiert.

Rifalazil 2.5 mg compared to azithromycin 1 g for NGU						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g	Risk with rifalazil 2.5 mg				
Clinical cure	654 per 1.000	320 per 1.000 (177 to 588)	RR 0.49 (0.27 to 0.90)	54 (1 RCT) ¹⁶¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

Rifalazil 2.5 mg compared to azithromycin 1 g for NGU

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g	Risk with rifalazil 2.5 mg				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Rifalazil 12.5 mg compared to azithromycin 1 g for NGU

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g	Risk with rifalazil 12.5 mg				
Clinical cure	654 per 1.000	451 per 1.000 (275 to 732)	RR 0.69 (0.42 to 1.12)	55 (1 RCT) ¹⁶¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Rifalazil 25 mg compared to azithromycin 1 g for NGU

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g	Risk with rifalazil 25 mg				
Clinical cure	654 per 1.000	608 per 1.000 (405 to 915)	RR 0.93 (0.62 to 1.40)	54 (1 RCT) ¹⁶¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Rifalazil 2.5 mg or 12.5 mg or 25 mg compared to azithromycin 1 g for NGU

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g	Risk with rifalazil 2.5 mg or 12.5 mg or 25 mg				
Number of patients with treatment related adverse events	190 per 1.000	179 per 1.000 (88 to 371)	RR 0.94 (0.46 to 1.95)	170 (1 RCT) ¹⁶¹	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	
Dropout due to adverse events	not estimable	not estimable	not estimable	170 (1 RCT) ¹⁶¹	- ^d	
Number of patients with possibly treatment related serious adverse events	24 per 1.000	16 per 1.000 (1 to 168)	RR 0.66 (0.06 to 7.06)	170 (1 RCT) ¹⁶¹	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. differences in dose regimes

c. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

d. not conducted, as no events occurred in intervention or control group

Ergebnisse: Den Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ erreichten mehr mit Azithromycin behandelte Patienten als mit Rifalazil 2,5mg behandelte (320 vs. 654/1.000, RR 0,49 (95% KI: 0,27 – 0,90), 1 RCT, n= 54, GRADE ++OO).¹⁶¹ Es errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen Rifalazil 12,5mg und Azithromycin (451 vs. 654/1.000, RR 0,69 (95% KI: 0,42 – 1,12), 1 RCT, n=55, GRADE ++OO) sowie zwischen Rifalazil 25mg und Azithromycin (608 vs. 654/1.000, RR 0,93 (95% KI: 0,62 – 1,40), 1 RCT, n=54, GRADE ++OO).¹⁶¹ Werden alle Rifalazildosierungen gemeinsam mit der Anwendung von Azithromycin verglichen, so errechnet sich für keinen der Sicherheitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied: ‚Anzahl der Patienten mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (179 vs. 190/1.000, RR 0,94 (95% KI: 0,46 – 1,95), 1 RCT, n=170, GRADE +OOO) bzw. ‚Anzahl der Patienten mit schweren wahrscheinlich behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (16 vs. 24/1.000, RR 0,66 (95% KI: 0,06 - 7,06), 1 RCT, n=170, GRADE +OOO). Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in keiner Behandlungsgruppe auf.¹⁶¹

4.2.2.4 Azithromycin 2.000 mg p.o. (Retardformulierung)

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁷⁴ wurden symptomatische männliche Patienten mit einer gonorrhöischen oder nicht-gonorrhöischen Urethritis eingeschlossen (N= 200 , Alter: Median (Spanne), GU: 33 (21 – 50), NGU: 33 (20 – 65).

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Der Nachweis von *N. gonorrhoeae* erfolgte mit Gramfärbung und Mikroskopie, Kultur des urethralen Ausflusses oder NAAT des Erststrahlurins. Voraussetzung für die Klassifikation als NGU war das Fehlen des Nachweises von *N. gonorrhoeae*. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Untersucht wurde die Anwendung von 2.000mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. in Form einer Retard-Formulierung.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 1–4 Wochen nach Therapieende wurde die laborchemische Abheilung, mittels NAAT im Erststrahlurin, die ‚anamnestische Abheilung‘, definiert als Symptomfreiheit evaluiert. Die ‚Anzahl der Patienten mit Diarrhoe‘ wurde für die gesamte Studienpopulation (NGU und GU) untersucht. Personen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die ‚anamnestische Abheilung‘ trat bei 82/87 (94,3 %), die ‚laborchemische Abheilung‘ bei 45/50 (90 %) der Patienten ein. Die ‚Anzahl der Patienten mit Diarrhoe‘ betrug in der Gesamtpopulation, bestehend aus Patienten mit GU oder NGU, 32/120 (26,7%).

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.2.5 Levofloxacin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudien^{171,172} evaluierten die Anwendung von Levofloxacin bei männlichen Patienten mit NGU.

Maeda et al.¹⁷¹ schlossen Patienten mit Symptomen einer akuten Urethritis, ≥ 5 PMKG/ HPF in der Gramfärbung des urethralen Abstrichs und ohne Nachweis von Gonokokken in Mikroskopie und Kultur ein (N= 72, Alter: MW (Spanne) 27, (17-69)). Der Erregernachweis erfolgte mittels PCR. Die Prävalenz von HIV wurde nicht berichtet.

Takahashi et al.¹⁷² schlossen neben symptomatischen auch asymptomatische Patienten ein (N= 91, Alter: nicht berichtet). Bei Letzteren musste *C. trachomatis* im Erststrahlurin mittels NAAT nachgewiesen worden sein. Eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* wurde ausgeschlossen. Die Prävalenz von HIV wurde nicht berichtet.

Interventionen: Während Maeda et al.¹⁷¹ die Anwendung von 100mg Levofloxacin, dreimal pro Tag p.o. über 14 Tage untersuchten, evaluierten Takahashi et al.¹⁷² die Anwendung von 500mg Levofloxacin, einmal pro Tag p.o. über 7 Tage.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Endpunkte: Beide Studien erhoben die ‚klinische Abheilung‘, definiert als Symptomverbesserung und <5 PMKG/HPF im urethralen Abstrich¹⁷¹ bzw. als Abwesenheit von Symptomen bei zuvor symptomatischen Patienten und <5 weiße Blutzellen (WBC)/HPF im Sediment des Erststrahlurins¹⁷² sowie die ‚laborchemische Abheilung‘^{171,172} mittels PCR im Erststrahlurin. Die Nachbeobachtungszeit wurde nur von Takahashi et al.¹⁷² mit einem Zeitraum von 1 – 3 Wochen nach Erstuntersuchung berichtet. Teilnehmer mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Der Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ wurde durch die tägliche Behandlung mit 300mg Levofloxacin bei 45/50 (90%) Patienten¹⁷¹ und durch die tägliche Behandlung mit 500mg Levofloxacin bei 49/53 (92,5%) Patienten¹⁷² erreicht.

Die ‚laborchemische Abheilung‘ erzielten in der Studie von Maeda et al.¹⁷¹ 39/50 (78%) der Patienten. Aus der Studie von Takahashi et al.¹⁷² werden die Ergebnisse zur ‚laborchemischen Abheilung‘ nicht von der Leitliniengruppe herangezogen, da die prädefinierte Fallzahl nicht erreicht wurde.

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug 3/58 (5,2%).¹⁷² Alle wurden als mild klassifiziert wobei die Klassifizierung des unerwünschten Ereignisses nicht benannt wurde. Kein Patient beendete die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse.¹⁷²

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte in beiden Studien^{171,172} als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.2.6 Sitafloxacin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudien^{173,175} (Takahashi et al.¹⁷³: N= 208, Alter: Median (Spanne) 32 (20 - 61) bzw. Ito et al.¹⁷⁵: N= 89, Alter: Median (Spanne) 30 (16 - 69)) evaluierten die Anwendung von Sitafloxacin bei männlichen Patienten mit NGU, charakterisiert durch den fehlenden Nachweis von *N. gonorrhoeae* im Erststrahlurin¹⁷³ bzw. im urethralen Abstrich.¹⁷⁵ Die Prävalenz von HIV war in keiner der beiden Studien Gegenstand der Untersuchungen.^{173,175}

Interventionen: Beide Studien untersuchten die Anwendung von 100 mg Sitafloxacin, zweimal am Tag über 7 Tage, p.o.^{173,175}

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 2 - 4 Wochen nach Abschluss der Intervention evaluierten Takahashi et al.¹⁷³ die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT im Urin sowie die ‚anam-

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

nestische Abheilung‘, definiert als Symptomfreiheit bei Patienten, die zu Studienbeginn symptomatisch gewesen sind. Darüber hinaus wurde die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘ erfasst.

Ito et al.¹⁷⁵ untersuchten nach einem Beobachtungszeitraum von 7 – 34 Tagen nach Studienbeginn die ‚anamnestische Abheilung‘, definiert durch Linderung von Symptomen sowie die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT im Erststrahlurin. In beiden Studien wurden Personen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung aus den Analysen ausgeschlossen.^{173,175}

Ergebnisse: In der Studie von Takahashi et al.¹⁷³ wiesen 105/115 (91,3%) Patienten nach der Behandlung keine Symptome mehr auf. 65/85 (76,5%) Patienten galten als ‚laborchemisch abgeheilt‘.¹⁷³ Die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘ betrug 2/118 (1,7%).¹⁷³

In der Studie von Ito et al.¹⁷⁵ waren bei 62/73 (84,9%) Patienten nach der Behandlung die Symptome gelindert. Die laborchemische Abheilung wurde von der Leitliniengruppe nicht in die Analyse einbezogen, da die für den Einschluss prädefinierte Fallzahl nicht erreicht wurde.¹⁷⁵

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte in der Studie von Ito et al.¹⁷⁵ als ‚schwerwiegend‘ (serious) und in der von Takahashi et al.¹⁷³ als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.3 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*

4.2.3.1 Ceftriaxon plus Doxycyclin vs. Cefixim plus Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁸⁸ schloss Patient*innen mit einer Koinfektion von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*, unabhängig von der Lokalisation ein ($N=204$, (Ceftriaxon plus Doxycyclin): Alter, $MW (SD)$ 30 ($\pm 6,98$), (Cefixim plus Doxycyclin): Alter, $MW (SD)$ 34,61 ($\pm 10,19$)). Der Anteil der männlichen Personen betrug in beiden Behandlungsgruppen $>90\%$, der der genitalen Infektionen $>50\%$. Die im Folgenden dargestellte Analyse ist spezifisch für Patient*innen mit genitalem Nachweis von *N. gonorrhoeae*. Der Erregernachweis erfolgte mittels NAAT im Erststrahlurin. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: In der Studie wurde die Anwendung von 1.000 mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.v. mit der von 800mg Cefixim als Einzeldosis, p.o. jeweils in Kombination mit 100mg Doxycyclin, zweimal pro Tag p.o. für 7 Tage verglichen.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen nach Anwendung der Einzeldosis wurden die ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘, die ‚anamnestische Abheilung des genitalen Ausflusses‘ sowie die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT evaluiert. Zudem wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse und die ‚Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ erfasst. Personen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Cefixime 800 mg + doxycycline 100 mg BID	Ceftriaxone 1 g + doxycycline 100 mg BID				
Laboratory cure	Study population 1000 per 1000	1000 per 1000 (950 to 1000)	RR 1 (0.95 to 1.05)	77 (1 study) ¹⁸⁸	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

Ergebnisse: Für den Endpunkt ‚laborchemische Abheilung‘ errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich der Therapiegruppen (1.000 vs. 1.000/1.000, RR 1 (95% KI: 0,95 - 1,05), 1 RCT, n=77, GRADE +++O). In beiden Therapiegruppen galten alle Patient*innen als laborchemisch abgeheilt.

Kommentar: Die Ergebnisse für die ‚anamnestische Abheilung‘ und die unerwünschten Ereignisse sind im Kapitel 4.2.1.1 berichtet.

4.2.3.2 Ertapenem vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine doppelt verblindete RCT¹⁵² wurden Patient*innen (N=346, (Ceftriaxon): Alter, Median (IQR) 32 (27 – 40), HIV positiv 20%, (Ertapenem): Alter, Median (IQR) 33 (26 – 41), HIV positiv 19%, (Gentamicin): Alter, Median (IQR) 35 (26 – 42), HIV positiv 24%, (Fosfomycin): Alter, Median (IQR) 31 (25 – 38), HIV positiv 18%) mit einer anorektalen oder urogenitalen Infektion mit *N. gonorrhoeae* eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte mittels NAAT. Patient*innen mit Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern wurden ausgeschlossen. Der Anteil der männlichen Teilnehmer an der Studienpopulation betrug in allen Behandlungsgruppen >90%.

Interventionen: In der Studie wurden drei Interventionen verglichen: 1.000mg Ertapenem, als Einzeldosis, i.m.; 5mg/kg Körpergewicht Gentamicin (Maximum von 400mg), aufgeteilt in 2 Injektionen, i.m. sowie 6.000mg Fosfomycin, als Einzeldosis, p.o. jeweils mit 500mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 - 14 Tagen nach Studieneinschluss sowie 7 - 28 Tagen nach Abschluss der Intervention wurden die ‚laborchemische Abheilung‘, mittels NAAT, die ‚anamnestische Abheilung‘ sowie die ‚Anzahl der Patient*innen mit (schweren) behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ evaluiert. Für die Effektivitätseindpunkte wurden Personen mit fehlenden Werten aus der Analyse ausgeschlossen, für die Sicherheitseindpunkte nicht. Die ‚laborchemische Abheilung‘ wurde geschlechtsspezifisch analysiert. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Ertapenem 1000 mg				
Cure (history): resolution of dysuria	Study population		RR 0.99 (0.94 to 1.04)	180 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊕ high	
	978 per 1000	969 per 1000 (920 to 1000)				
Cure (history): resolution of urethral discharge	Study population		RR 1 (0.97 to 1.03)	180 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊕ high	
	989 per 1000	989 per 1000 (960 to 1000)				
Laboratory cure	Study population		RR 1 (0.94 to 1.07)	59 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊕ high	
	1000 per 1000	1000 per 1000 (940 to 1000)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 2.29 (1.55 to 3.4)	206 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	233 per 1000	534 per 1000 (361 to 792)				
Number of patients with serious adverse events (treatment related)	Study population		RR 7 (0.37 to 133.83)	206 (1 study) ¹⁵²	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Peto OR: 7.54 [95% CI 0.78, 73.26]
	Not estimable	Not estimable				

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Ertapenem 1000 mg				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	206 (1 study) ¹⁵²	See comment	not conducted, as no events occurred in intervention or control group

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² very large confidence interval that includes the line of no effect (1.00) AND 0.01 or 100.0

Ergebnisse: Für den Vergleich von Ertapenem mit Ceftriaxon errechnet sich für alle Effektivitätspunkte kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚laborchemische Abheilung‘ (1.000 vs 1.000/1.000, RR 1 (95% KI: 0,94 – 1,07) 1 RCT, n=59, GRADE +++++), die ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ (969 vs. 978/1.000, RR 0,99 (95% KI: 0,94 – 1,04) 1 RCT, n=180, GRADE +++++) sowie die ‚anamnestische Abheilung des Ausflusses (989 vs. 989/1.000, RR 1 (95% KI: 0,97 – 1,03) 1 RCT, n=180, GRADE +++++).

Hinsichtlich der ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ errechnete sich ein Vorteil zugunsten der Anwendung von Ceftriaxon (534 vs. 233/1.000, RR 2,29 (95% KI: 1,55 – 3,4) 1 RCT, n=206, GRADE ++++O). Für die ‚Anzahl der Patient*innen mit schweren behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ hingegen errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (3/103 vs 0/103, RR 7 (95% KI: 0,37 – 133,83) 1 RCT, n= 206, GRADE +OOO). In keiner der Gruppen erfolgten Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

4.2.3.3 Gentamicin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei doppelt verblindete RTCs verglichen die Wirksamkeit und Sicherheit von Gentamicin im Vergleich zu Ceftriaxon.^{152,166,167} Die Studie von Ross et al. wurde zweifach publiziert.^{166,167}

In die Studie von de Vries et al.¹⁵² wurden Patient*innen (N= 346, (Ceftriaxon): Alter, Median (IQR) 32 (27 – 40), HIV-positiv 20%, (Gentamicin): Alter, Median (IQR) 35 (26 – 42), HIV-positiv 24%) mit einer anorektalen oder urogenitalen Infektion mit *N. gonorrhoeae* eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte mittels NAAT. Patient*innen mit Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern wurden ausgeschlossen. Der Anteil der männlichen Teilnehmer an der Studienpopulation betrug in allen Behandlungsgruppen > 90 %.

In die Studie von Ross et al.^{166,167} wurden Patient*innen (N= 720, Ceftriaxon-Gruppe: Alter, MW, (SD) 30,2 (±10,1) HIV-positiv 15%, Gentamicin-Gruppe: Alter, MW, (SD) 30,4 (±9,9) HIV-positiv 12%) mit einer urethralen, rektalen oder pharyngealen Infektion mit *N. gonorrhoeae* eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte mittels Mikroskopie oder NAAT im Abstrich oder Erststrahlurin. Patient*innen

mit Koinfektionen, die nicht C. trachomatis waren, wurden ausgeschlossen. Der Anteil der männlichen Teilnehmer an der Studienpopulation betrug in beiden Behandlungsgruppe > 80%.

Interventionen: De Vries et al.¹⁵² verglichen die Anwendung von 5mg/kg Körpergewicht Gentamicin (Maximum von 400mg), aufgeteilt in 2 Injektionen, i.m. mit 500mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.m.

Ross et al.^{166,167} verglichen die Anwendung von 240mg Gentamicin als Einzeldosis, i.m. mit 500mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7-14 Tagen nach dem Studieneinschluss¹⁵² bzw. 14 Tagen nach der Behandlung^{166,167} wurden die Endpunkte ‚laborchemische Abheilung‘ via NAAT, ‚anamnestische Abheilung‘ sowie ‚Anzahl der Patienten mit (schweren) unerwünschten Ereignissen‘ erfasst.

Alle Metaanalysen wurden mit dem Modell der zufälligen Effekte gerechnet. Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert.^{152,166,167} De Vries et al.¹⁵² analysierte die ‚laborchemische Abheilung‘ und Ross et al.^{166,167} die ‚anamnestische Abheilung‘ für die Subgruppe der männlichen Teilnehmer. Sämtliche weitere Analysen wurden geschlechtsübergreifend durchgeführt.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	MA: Gentamicin (dose-ranging)				
Cure (history): resolution of dysuria	Study population		RR 0.97 (0.92 to 1.01)	384 (2 studies) <small>152,166,167</small>	⊕⊕⊕⊕ high	RE-model chosen because of dose-ranging medication in intervention groups Mantel-Haenszel Missings excluded
	978 per 1000	948 per 1000 (899 to 987)				
Cure (history): resolution of urethral discharge	Study population		RR 0.98 (0.95 to 1.01)	406 (2 studies) <small>152,166,167</small>	⊕⊕⊕⊕ high	RE-model chosen because of dose-ranging medication in intervention groups Mantel-Haenszel Missings excluded
	984 per 1000	965 per 1000 (935 to 994)				
Laboratory cure	Study population		RR 0.94 (0.87 to 1.01)	388 (2 studies) <small>152,166,167</small>	⊕⊕⊕⊕ high	RE-model chosen because of dose-ranging medication in intervention groups Mantel-Haenszel Missings excluded
	984 per 1000	925 per 1000 (856 to 993)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 1.02 (0.68 to 1.54)	823 (2 studies) <small>152,166,167</small>	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	RE-model chosen because of dose-ranging medication in intervention groups Mantel-Haenszel Population heterogeneous (PP and ITT)
	92 per 1000	94 per 1000 (63 to 142)				
Number of patients with serious adverse events	Study population		RR 0.36 (0.01 to 8.75)	823 (2 studies) <small>152,166,167</small>	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,3,4}	RE-model chosen because of dose-ranging medication in intervention groups Mantel-Haenszel Population heterogeneous (PP and ITT) Peto OR: 0.14 [95% CI 0.00, 7.32]
	Not estimable	Not estimable				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	925 (2 studies) <small>152,166,167</small>	See comment	not conducted, as no events occurred in intervention or control group, no Peto OR conducted

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	MA: Gentamicin (dose-ranging)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: ≥ one study with high risk of bias

² confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

³ treatment related AE combined with AE without specification

⁴ very large confidence interval that includes the line of no effect (1.00) AND 0.01 or 100.0

Ergebnisse: Es errechnete sich für alle untersuchten Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ (948 vs. 978/1.000, RR 0,97 (95% KI: 0,92 – 1,01), $I^2=35\%$, 2 RCTs^{152,166,167}, n=384, GRADE ++++), ‚anamnestische Abheilung des Ausflusses‘ (965 vs. 984/1.000, RR 0,98 (95% KI: 0,95 – 1,01) $I^2=0\%$, 2 RCTs^{152,166,167}, n=406, GRADE ++++), ‚laborchemische Abheilung‘ (925 vs. 984/1.000, RR 0,94 (95% KI: 0,87 - 1,01), $I^2=27\%$, 2 RCTs^{152,166,167}, n=388, GRADE ++++), ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (94 vs. 92/1.000, RR 1,02 (95% KI: 0,68 - 1,54), $I^2=0\%$, 2 RCTs^{152,166,167}, n=823, GRADE ++OO), ‚Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen‘ (0/400 vs. 1/423, RR 0,36 (95% KI: 0,01 – 8,75) $I^2=$ nicht anwendbar, 2 RCTs^{152,166,167}, n=823, GRADE +OOO). Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind in keiner der Studien vorgekommen.^{152,166,167}

4.2.3.4 Gentamicin plus Doxycyclin plus Metronidazol

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine unkontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁵⁶ wurden männliche Patienten (N=183, Alter: Median (IQR) 28 (25-35)) mit einer akuten Urethritis eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte im urethralen Abstrich mittels Kultur und Gramfärbung. 28,4% der Patienten waren HIV-positiv.

Interventionen: Untersucht wurde die Anwendung von 240mg Gentamicin als Einzeldosis, i.m. plus 2.000mg Metronidazol als Einzeldosis plus 100mg Doxycyclin, zweimal pro Tag für 7 Tage (Applikationsweg jeweils nicht beschrieben).

Endpunkte: Nach einer medianen Beobachtungszeit von 7 Tagen nach Einschluss (Spanne 4-14 Tage) wurde die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur des urethralen Abstrichs und die ‚mikroskopische Abheilung‘ mittels Gramfärbung und Mikroskopie des urethralen Abstrichs erfasst.

Ergebnisse: 135/151 Patienten (89,4%) erreichten den Endpunkt ‚mikrobiologische Abheilung‘. Die Ergebnisse für die ‚mikroskopische Abheilung‘ wurden nicht berichtet.

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die ‚mikrobiologische Abheilung‘ als ‚schwerwiegend‘ (serious) und für die ‚mikroskopische Abheilung‘ als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.3.5 Fosfomycin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Die Charakteristika der Studie von de Vries et al.¹⁵² sind im Kapitel 4.2.3.2 abgebildet.

Interventionen: In der Studie wurden u.a. 6.000mg Fosfomycin, als Einzeldosis, p.o. mit 500mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.m. verglichen. Weitere Interventionen sind im Kapitel 4.2.3.2 abgebildet.

Endpunkte: Die Endpunkte der Studie von de Vries et al. sind im Kapitel 4.2.3.2 abgebildet.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Fosfomycin 6 g				
Cure (history): resolution of dysuria	Study population		RR 0.87 (0.75 to 1)	126 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	978 per 1000	851 per 1000 (734 to 978)				
Cure (history): resolution of urethral discharge	Study population		RR 0.77 (0.63 to 0.93)	126 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	989 per 1000	762 per 1000 (623 to 920)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 3.84 (2.66 to 5.54)	141 (1 study) ¹⁵²	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	
	233 per 1000	895 per 1000 (620 to 1000)				
Number of patients with serious adverse events (treatment related)	Study population		RR 13.33 (0.65 to 271.58)	141 (1 study) ¹⁵²	⊕⊖⊖⊖ very low ^{2,3}	Peto OR 41.98 [95% CI 1.83, 964.82]
	Not estimable	Not estimable				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	141 (1 study) ¹⁵²	See comment	not conducted, as no events occurred in intervention or control group

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

² RoB-2 appraisal: high risk of bias

³ very large confidence interval that includes the line of no effect (1.00) AND 0.01 or 100.0

Ergebnisse: Für die Endpunkte ‚anamnestische Abheilung des Ausflusses‘ (762 vs. 989/1.000, RR 0,77 (95% KI: 0,63 - 0,93) 1 RCT, n=126, GRADE +++O) und ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (895 vs. 233/1.000, RR 3,84 (2,66 – 5,54) 1 RCT, n=141, GRADE +++O) errechnete sich in der Analyse ein Vorteil für die Anwendung von Ceftriaxon. Für die Endpunkte

‚anamnestische Abheilung der Dysurie‘ (851 vs. 978/1.000, RR 0,87 (95% KI: 0,75 - 1) 1 RCT, n=126, GRADE +++O) und ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten schweren unerwünschten Ereignissen‘ (2/38 vs. 0/103, RR 13,33 (95% KI: 0,65 – 271,58) 1 RCT, n= 141, GRADE +OOO) errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. In keiner der Gruppen erfolgten Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

4.2.3.6 Ciprofloxacin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁶⁴ (N= 300; Alter: Spanne 14 - 55, 90% der Studienpopulation ≤ 40 Jahre, 10% > 40 Jahre) schloss Teilnehmer*innen mit urogenitaler N. gonorrhoeae-Infektion ein. Die Einschlusskriterien für männliche Patienten umfassten urethralen Ausfluss und Dysurie sowie eine Urinuntersuchung und Mikroskopie mittels Gram-Färbung eines Urethralabstrichs zur Diagnosesicherung. Weibliche Personen wurden eingeschlossen, wenn die Diagnose mittels Kultur oder Mikroskopie eines Vaginalabstrichs bestätigt wurde. 76,3 % der Studienpopulation war männlich. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde nicht berichtet.

Interventionen: In der Studie wurden 3 Interventionen untersucht: Ciprofloxacin 500mg, Einzeldosis p.o., Ceftriaxon 500mg, i.v. als Einzeldosis sowie Spectinomycin 2.000mg, i.m. als Einzeldosis. An dieser Stelle erfolgte der Vergleich von Ciprofloxacin 500mg, Einzeldosis p.o. und Ceftriaxon 500mg, i.v. als Einzeldosis.

Endpunkte: 5 Tage nach Studieneinschluss wurde ein kombinierter Endpunkt evaluiert, der durch die Abwesenheit von intrazellulären gramnegativen Diplokokken im Prostatasekret bzw. Vaginalsekret sowie durch die Abwesenheit von Pus im Urin und Symptomen definiert war. Die Analysen erfolgten geschlechtsunspezifisch.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Ciprofloxacin 500 mg				
Combined outcome: cure (history) and cure (microscopy)	Study population		RR 0.89 (0.79 to 1)	200 (1 study) ¹⁶⁴	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3,4}	
	900 per 1000	801 per 1000 (711 to 900)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed gender population

³ mixed localization of infection

⁴ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Vergleich von Ciprofloxacin mit Ceftriaxon ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (801 vs. 900/1.000, RR 0,89 (95% KI: 0,79 – 1,00); 1 RCT; n=200, GRADE +OOO) für den kombinierten Endpunkt.

Kommentar: In der Studie ergibt sich kein Hinweis, dass Patient*innen auf Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern getestet wurden.

4.2.3.7 Spectinomycin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Die Studien- und Patient*innencharakteristika sind in dem Kapitel 4.2.3.6 abgebildet.¹⁶⁴

Interventionen: Verglichen wurde die einmalige Anwendung von 2.000mg Spectinomycin, i.m. mit der Anwendung von 500mg Ceftriaxon, Einzeldosis, i.v.

Endpunkte: Die Endpunkte sind in dem Kapitel 4.2.3.6 abgebildet.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Ceftriaxone 500 mg	Spectinomycin 2 g			
Combined outcome: cure (history) and cure (microscopy)	Study population		RR 1.04	200	⊕⊕⊕⊖
	900 per 1000	936 per 1000 (864 to 1000)	(0.96 to 1.13)	(1 study) ¹⁶⁴	low ^{1,2,3}

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed localization of infection

³ mixed gender population

Ergebnisse: Für den Vergleich von Spectinomycin mit Ceftriaxon ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (936 vs. 900/1.000, RR 1,04 (95% KI: 0,96 – 1,13); 1 RCT; n=200; GRADE ++OO) für den kombinierten Endpunkt.

Kommentar: In der Studie ergibt sich kein Hinweis, dass Patient*innen auf Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern getestet wurden.

4.2.3.8 Ciprofloxacin vs. Spectinomycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Die Studien- und Patient*innencharakteristika sind in dem Kapitel 4.2.3.6 abgebildet.¹⁶⁴

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von Ciprofloxacin 500mg, Einzeldosis p.o. mit der Anwendung von Spectinomycin 2.000 mg, Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: Die Endpunkte sind in dem Kapitel 4.2.3.6 abgebildet.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Spectinomycin 2 g	Ciprofloxacin 500 mg				
Combined outcome: cure (history) and cure (microscopy)	Study population		RR 0.85	200 (1 study) ¹⁶⁴	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3,4}	
	940 per 1000	799 per 1000 (714 to 893)	(0.76 to 0.95)			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed localization of infection

³ mixed gender population

⁴ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Der kombinierte Endpunkt wies einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Spectinomycin auf (799 vs. 940/1.000, RR 0,85 (95% KI: 0,76 – 0,95); 1 RCT; n= 200, GRADE +000).

Kommentar: In der Studie ergibt sich kein Hinweis, dass Patient*innen auf Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen getestet wurden.

4.2.3.9 Ciprofloxacin 250 mg vs. Ciprofloxacin 500 mg

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine kontrollierte, nicht verblindete sowie nicht randomisierte Studie ¹⁶³ wurden männliche Patienten (N=865, Alter: nicht berichtet) mit Symptomen einer gonorrhöischen Urethritis eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte mittels Kultur und Gramfärbung. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 250mg Ciprofloxacin als Einzeldosis mit der von 500mg. Für eventuelle Koinfektionen mit *C. trachomatis* wurde zusätzlich 200mg Doxycyclin für 7 Tage verordnet. Die Applikationswege sind nicht beschrieben.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 8 - 10 Tagen wurden die ‚anamnestische Abheilung‘ sowie die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur evaluiert. Analysiert wurden alle Patienten, die zu Studienbeginn positiv getestet wurden.

Ergebnisse: Für beide Endpunkte errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich: mikrobiologische Abheilung‘ (995 vs. 985/1.000, RR 1,01 (95% KI: 1,00 – 1,03), 1 NRSI, n= 443, GRADE ++00), ‚anamnestische Abheilung‘ (990 vs. 1.000/1.000, RR 0,99 (95% KI: 0,98 – 1,01), 1 NRSI, n= 443, GRADE ++00).

4.2.3.10 Ciprofloxacin plus Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁸⁴ schloss Patient*innen mit genitalen Ulcera oder genitalem Ausfluss ein (N= 561, Alter: Median (IQR) 28 (23 – 36)). Bei 183/186 männlichen Patienten lag zu Studienbeginn ein Erregernachweis vor, 115 (62,8%) Patienten waren ausschließlich mit *N. gonorrhoeae* infiziert. Der Erregernachweis erfolgte für *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* mit der Ligase-Ketten-Reaktion (LCR) und für *T. vaginalis* mit einer Kultur. Der HIV-Status wurde nur für Patient*innen mit genitalen Ulcera berichtet.

Interventionen: Untersucht wurde die Kombination von 500mg Ciprofloxacin als Einzeldosis, p.o. mit 100mg Doxycyclin, zweimal pro Tag für 7 Tage, p.o.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen wurde die ‚klinische Abheilung‘ anhand des urethralen Ausflusses evaluiert. Die Analyse erfolgte geschlechtsspezifisch. Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunktbewertung wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Der Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ wurde von 51/59 der männlichen Patienten (86,4%) mit urethralem Ausfluss und Nachweis von *N. gonorrhoeae* erreicht.

Kommentare: Die erregerübergreifende Auswertung ist im Kapitel 4.2.1.2 abgebildet. Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.3.11 Zoliflodacin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁶⁵ (N=180, Alter: MW (SD) 28,8 (± 8,2)) schloss unbehandelte Patient*innen mit Symptomen einer gonorrhöischen urogenitalen Infektion sowie Personen mit einem Sexualkontakt zu einer *N. gonorrhoeae* positiven Person innerhalb der vorhergehenden 14 Tage ein. 93% der Studienpopulation waren männlich. Der Erregernachweis erfolgte mittels Kultur und NAAT im urethralen oder zervikalen Abstrich. Patient*innen mit einer HIV-Infektion wurden zunächst gänzlich, im Studienverlauf jedoch nur bei antiretroviraler Therapie ausgeschlossen. Patient*innen mit einer Koinfektion, die eine sofortige antibiotische Therapie erfordert hätte, wurden ausgeschlossen. Patient*innen mit begleitendem *C. trachomatis*-Nachweis wurden hingegen eingeschlossen.

Interventionen: Verglichen wurden jeweils die Anwendung von 2.000mg Zoliflodacin als Einzeldosis, p.o. bzw. 3.000mg Zoliflodacin als Einzeldosis, p.o. mit 500mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 ± 2 Tagen wurden die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur, die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT, jeweils im urethralen oder zervikalen Abstrich sowie die ‚klinische Abheilung‘, definiert als Abwesenheit von Symptomen und Zeichen der urogenitalen Infektion, evaluiert. Darüber hinaus wurden über einen Zeitraum von 31 ± 2 Tagen die ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ erfasst. Die Analysen erfolgten nicht geschlechtsspezifisch. Eingeschlossen wurden je nach Endpunkt Patient*innen, die zum Studienbeginn Symptome hatten (klinische Abheilung) bzw. bei denen ein Erregernachweis erfolgte (mikrobiologische und laborchemische Abheilung). In die Sicherheitsanalysen wurden alle Patient*innen einbezogen, die einen Wirkstoff erhielten.

Zoliflodacin 2 g compared to ceftriaxone 500 mg for N. gonorrhoeae						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Zoliflodacin 2 g				
Clinical cure	Study population		RR 0.95 (0.85 to 1.06)	84 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	
	963 per 1000	915 per 1000 (819 to 1000)				
Laboratory cure	Study population		RR 0.94 (0.8 to 1.12)	85 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,3}	
	893 per 1000	839 per 1000 (714 to 1000)				
Microbiological cure	Study population		RR 0.97 (0.91 to 1.05)	85 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	1000 per 1000	970 per 1000 (910 to 1000)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 0.42 (0.19 to 0.9)	112 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,3}	SAE were not analyzed, as no reliable extraction possible due to inconsistency of reported data between publication and appendix DO were not analyzed, as no reliable extraction possible due to quality of reporting no drug specific information on dropout due to AE identified (see figure 1)
	300 per 1000	126 per 1000 (57 to 270)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed localization of infection

³ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Zoliflodacin 3 g compared to ceftriaxone 500 mg for N. gonorrhoeae						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg	Zoliflodacin 3 g				
Clinical cure	Study population		RR 0.97 (0.88 to 1.08)	76 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	
	963 per 1000	934 per 1000 (847 to 1000)				
Laboratory cure	Study population		RR 0.9 (0.75 to 1.09)	80 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,3}	
	893 per 1000	804 per 1000 (670 to 973)				
Microbiological cure	Study population		RR 0.97 (0.9 to 1.05)	84 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	1000 per 1000	970 per 1000 (900 to 1000)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 0.6 (0.3 to 1.2)	107 (1 study) ¹⁶⁵	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,3}	SAE were not analyzed, as no reliable extraction possible due to inconsistency of reported data between publication and appendix Dropouts due to AE were not analyzed, as no reliable extraction possible due to quality of reporting no drug specific information on dropout due to AE identified (see figure 1)
	300 per 1000	180 per 1000 (90 to 360)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed localization of infection

³ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Vergleich von 2.000mg Zoliflodacin mit Ceftriaxon errechnete sich für alle Effektivitätspunkte kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚laborchemische Abheilung‘ (839 vs. 893/1.000, RR 0,94 (95% KI: 0,8 – 1,12) 1 RCT, n=85, GRADE ++OO), ‚mikrobiologische Abheilung‘ (970 vs. 1.000/1.000, RR 0,97 (95% KI: 0,91 – 1,05) 1 RCT, n=85, GRADE +++O), ‚klinische Abheilung‘ (915 vs. 963/1.000, RR 0,95 (95% KI: 0,85 – 1,06) 1 RCT, n=84, GRADE ++OO). Die ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ war in der mit Zoliflodacin behandelten Gruppe geringer (126 vs. 300/1.000, RR 0,42 (95% KI: 0,19 - 0,9) 1 RCT, n=112, GRADE ++OO). Schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen konnten wegen der nicht ausreichenden Berichtsqualität nicht analysiert werden.

Für den Vergleich von 3.000mg Zoliflodacin mit Ceftriaxon errechnete sich für alle untersuchten Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚laborchemische Abheilung‘ (804 vs. 893/1.000, RR 0,9 (95% KI: 0,75 – 1,09) 1 RCT, n=80, GRADE ++OO), ‚mikrobiologische Abheilung‘ (970 vs. 1.000/1.000, RR 0,97 (95% KI: 0,9 - 1,05) 1 RCT, n=84, GRADE +++O), ‚klinische Abheilung‘ (934 vs. 963/1.000, RR

0,97 (95% KI: 0,88 – 1,08) 1 RCT, n=76, GRADE ++OO) sowie ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (180 vs. 300/1.000, RR 0,6 (95% KI: 0,3 – 1,2) 1 RCT, n=107, GRADE ++OO). Schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen konnten wegen der nicht ausreichenden Berichtsqualität nicht analysiert werden.

4.2.3.12 Delafloxacin vs. Ceftriaxon

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁵³ (N=460; Alter: Median (Spanne) 27 (16 - 63)) untersuchte N. gonorrhoeae-positive Patient*innen, deren Erregernachweis mittels Kultur, NAAT oder Mikroskopie des urethralen Abstrichs erfolgte. Im Rahmen der Mikroskopie wurden gramnegative Diplokokken identifiziert. Weiterhin wurden Sexualpartner*innen von N. gonorrhoeae-positiven Personen sowie Patient*innen mit eitrigem urethralen bzw. zervikalen Ausfluss inkludiert. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde nicht berichtet. Patient*innen, die Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern hatten oder eine ausgeprägte Immunsuppression aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 900mg Delafloxacin, Einzeldosis p.o. mit der Anwendung von 250mg Ceftriaxon, Einzeldosis, i.m.

Endpunkte: 7 ± 3 Tage nach Studienbeginn wurde die 'laborchemische Abheilung' mittels NAAT eines Urethralabstrichs bzw. Zervikalabstrichs sowie die 'klinische Abheilung', definiert als komplette Abwesenheit von Symptom, evaluiert. Weiterhin wurden die männlichen Teilnehmer hinsichtlich der 'mikrobiologischen Abheilung' mittels Kultur eines Urethralabstrichs untersucht. Die Evaluation der Effektivitätseindpunkte erfolgte bei Studienteilnehmer*innen, die die Studienmedikation erhielten und keine schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen. Ergänzend dazu wurde für die Endpunkte 'laborchemische Abheilung' und 'mikrobiologische Abheilung' ein positiver Erregernachweis mittels NAAT bzw. Kultur am Studienbeginn benötigt. 30 ± 3 Tage nach Studienbeginn wurde die 'Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen' evaluiert. In der Auswertung der Sicherheitsendpunkte betrug der Anteil der männlichen Patienten 80,4% (Delafloxacin) bzw. 77,3% (Ceftriaxon). Die Studie intendierte, die Nichtunterlegenheit von Delafloxacin gegenüber der Behandlung mit Ceftriaxon zu untersuchen.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 250 mg	Delafloxacin 900 mg				
Clinical cure	Study population		RR 0.9 (0.8 to 1.01)	321 (1 study) ¹⁵³	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	832 per 1000	748 per 1000 (665 to 840)				
Laboratory cure	Study population					

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 250 mg	Delafloxacin 900 mg				
	934 per 1000	775 per 1000 (710 to 841)	RR 0.83 (0.76 to 0.9)	336 (1 study) ¹⁵³	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
Microbiological cure	Study population		RR 0.92 (0.84 to 1.02)	271 (1 study) ¹⁵³	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	904 per 1000	831 per 1000 (759 to 922)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 1.53 (1.19 to 1.97)	458 (1 study) ¹⁵³	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	SAE were not analyzed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced.
	325 per 1000	497 per 1000 (386 to 640)				
Dropouts due to adverse events	Study population		RR 3.56 (0.18 to 68.44)	458 (1 study) ¹⁵³	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	Peto OR: 4.54 [95% CI 0.41, 50.09]
	Not estimable	Not estimable				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed gender population

³ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für die Endpunkte 'klinische Abheilung' (748 vs. 832/1.000, RR 0,90 (95% KI: 0,80 – 1,01); 1 RCT, n=321; GRADE +OOO) und 'mikrobiologische Abheilung' (831 vs. 904/1.000, RR 0,92 (95% KI: 0,84 – 1,02); 1 RCT; n=271, GRADE +++O) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt 'laborchemische Abheilung' errechnete sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ceftriaxon (775 vs. 934/1.000, RR 0,83 (95% KI: 0,76 – 0,90); 1 RCT; n=336; GRADE +OOO). Die 'Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen' war in der Gruppe, die Ceftriaxon erhielt, signifikant geringer als in der mit Delafloxacin behandelten Gruppe (497 vs. 325/1.000, RR 1,53 (95% KI: 1,19 – 1,97); 1 RCT; n=458, GRADE +OOO). Weiterhin traten in der Gruppe der mit Delafloxacin behandelten Patienten signifikant mehr 'Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' (3/304 vs. 0/154, RR 3,56 (95% KI: 0,18 – 68,44); 1 RCT; n=358; GRADE +OOO). Aufgrund der Abwesenheit eines Klassifikationssystems bzw. fehlender Spezifizierung konnten die Ergebnisse der 'schweren unerwünschten Ereignisse' nicht analysiert werden.

4.2.3.13 Ceftriaxon 1.000 mg i.v. Monotherapie

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁵⁵ wurden männliche Patienten (N=255, Alter: Median 30 (IQR nicht berichtet)) mit einer gonorrhöischen Urethritis eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte im urethralen Abstrich mittels Kultur.

Interventionen: Evaluiert wurde die Anwendung von 1.000mg Ceftriaxon als Einzeldosis, i.v.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 2 – 41 Tagen wurden die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels NAAT im Erststrahlurin sowie die ‚Anzahl der Patienten mit (schweren) unerwünschten Ereignissen‘ evaluiert. Personen mit fehlenden Daten in der Endpunkterhebung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Ergebnisse: Die ‚laborchemische Abheilung‘ wurde von 191/194 Patienten (98,5%) erreicht. 5/220 Patienten (2,3%) berichteten unerwünschte und 2/220 (0,9%) schwere unerwünschte Ereignisse.

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.3.14 Cefixim 400 mg p.o. Monotherapie

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁸³ wurden männliche Patienten (N=93, Alter: nicht berichtet) mit Symptomen einer gonorrhöischen Urethritis eingeschlossen. PMKG und gram negative Diplokokken wurden im urethralen Abstrich identifiziert. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Untersucht wurde die zweimalige orale Anwendung von 200mg Cefixim im Abstand von 6 Stunden an einem Tag.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 3-10 Tagen wurde die ‚mikrobiologische Abheilung‘, mittels Kultur des urethralen Abstrichs sowie die ‚Anzahl der Patienten mit (schweren) unerwünschten Ereignissen‘ erfasst. Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Bei 60/68 Patienten (88,2%) trat die ‚mikrobiologische Abheilung‘ ein. Kein Patient berichtete unerwünschte oder schwere unerwünschte Ereignisse.

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.3.15 Azithromycin 1.000 mg p.o. Monotherapie

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudien¹⁸⁰ wurden Patient*innen (N=735, männliche Teilnehmer: Alter, Median (Spanne) 28 (14-83), weibliche Teilnehmerinnen: Alter, Median (Spanne) 23 (13-53)) mit genitalem Ausfluss und ihre Sexualkontakte eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte im urethralen bzw. endozervikalen Abstrich für *C. trachomatis* mittel ELISA und für *N. gonorrhoeae* mittels Kultur. 56,3 % der Studienpopulation war männlich. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Untersucht wurde die Anwendung von 1.000mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7-10 Tagen wurde die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur und die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘. Patient*innen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Analysen erfolgten erregerspezifisch, jedoch geschlechtsunspezifisch.

Ergebnisse: 98,4 % der Patient*innen mit *N. gonorrhoeae*-Infektion zu Studienbeginn galten nach der Behandlung als ‚mikrobiologisch abgeheilt‘ (125/127). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet (0/127).

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren, der Endpunktmessung und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚kritisch‘ (critical) eingeschätzt.

4.2.3.16 Azithromycin 2.000 mg p.o. (retardierte Formulierung) Monotherapie

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie¹⁸⁵ wurden männliche Patienten (N=189, Alter: Median (Spanne) 30 (16-56)) mit einer gonorrhöischen Urethritis, definiert durch PMKG und intrazelluläre Diplokokken im urethralen Abstrich eingeschlossen. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Untersucht wurde die Anwendung von 2.000mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o. in retardierter Formulierung (*extended release*).

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7-21 Tagen nach Anwendung der Intervention wurde die ‚laborchemische Abheilung‘, definiert als negatives Ergebnis im NAAT des Erststrahlurins, sowie die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen‘ erfasst. Patienten mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: 122/130 Patienten (93,9 %) erreichten den Endpunkt ‚laborchemische Abheilung‘. 41/130 Patienten (31,5 %) berichteten unerwünschte Ereignisse, die von den Studienautor*innen alle als Grad 1 eingeschätzt wurden. Eine Definition der Schweregradeinteilung wurde allerdings nicht berichtet.

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Umgangs mit fehlenden Werten in der Endpunktermittlung wird das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.3.17 Solithromycin vs. Ceftriaxon plus Azithromycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁵¹ (N= 262, (Solithromycin): Alter, MW (SD) 30,1 (±9,2), HIV-Koinfektion: 8%; (Ceftriaxon plus Azithromycin): Alter, MW (SD) 29,4 (±10,3), HIV-Koinfektion: 3%) untersuchte N. gonorrhoeae-positive Patient*innen mit unkomplizierter genitaler Infektion. Der Erregernachweis erfolgte entweder mittels Kultur eines urethralen Abstrichs oder mittels NAAT im Urin. Patient*innen mit mikroskopischer Identifikation intrazellulärer gramnegativer Diplokokken und Leukozyten in einem urethralen bzw. zervikalen Abstrich wurden ebenfalls inkludiert.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 1.000mg Solithromycin, p.o. als Einzeldosis mit einer einmaligen Kombinationstherapie aus 500mg Ceftriaxon, i.m. plus 1.000mg Azithromycin, p.o.

Endpunkte: 7±2 Tage nach Applikation der Wirkstoffe wurden die Endpunkte 'laborchemische Abheilung', 'mikrobiologische Abheilung', 'Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen' und 'Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen' erhoben. Die 'laborchemische Abheilung' und die 'mikrobiologische Abheilung' wurden definiert als Abwesenheit von N. gonorrhoeae in dem Probenmaterial, das vor Behandlungsbeginn positiv war.

Bei der Analyse der Effektivitätseindpunkte wurden Studienteilnehmer*innen inkludiert, die vor Behandlungsbeginn einen positiven Erregernachweis mittels Kultur bzw. NAAT aufwiesen und deren Endpunktdaten erhoben wurden. Die Effektivitätseindpunkte wurden nach Geschlecht stratifiziert, die Sicherheitsendpunkte nicht. In der Auswertung der Sicherheitsendpunkte betrug der Anteil der männlichen Patienten 93,9%. Die Studie intendierte, die Nichtunterlegenheit von Solithromycin gegenüber der Kombinationstherapie zu untersuchen.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg + azithromycin 1 g	Solithromycin 1 g				
Microbiological cure	Study population		RR 0.92 (0.87 to 0.98)	202 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
	1000 per 1000	920 per 1000 (870 to 980)				
Laboratory cure	Study population		RR 0.93 (0.86 to 1)	200 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
	970 per 1000	902 per 1000 (834 to 970)				
Number of patients with adverse events	Study population		RR 1.55 (1.16 to 2.06)	261 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
	344 per 1000	532 per 1000 (398 to 708)				
Number of patients with severe adverse events (treatment related)	Study population		RR 0.34 (0.01 to 8.17)	261 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,3}	Peto OR: 0.14 [95%CI 0.00, 6.87]
	Not estimable	Not estimable				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	262 (1 study)	See comment	not conducted, as no events occurred in intervention or control group

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 500 mg + azithromycin 1 g	Solithromycin 1 g				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

³ very large confidence interval that includes the line of no effect (1.00) AND 0.01 or 100.0

Ergebnisse: Während der Endpunkt 'mikrobiologische Abheilung' ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Kombinationstherapie aufwies (920 vs. 1.000/1.000, RR 0,92 (95% KI: 0,87 - 0,98); 1 RCT; n=202; GRADE ++++), errechnete sich für den Endpunkt 'laborchemische Abheilung' kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (902 vs. 970/1.000, RR 0,93 (95% KI: 0,86 - 1,00); 1 RCT; n=200; GRADE ++++). Die 'Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen' war in der Gruppe, die die Kombinationstherapie erhielt, signifikant geringer als in der mit Solithromycin behandelten Gruppe (532 vs. 344/1.000, RR 1,55 (95% KI: 1,16 - 2,06); 1 RCT; n=261; GRADE ++OO). Für den Endpunkt 'Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen' errechnete sich kein signifikanter Unterschied im Therapievergleich (1/131 vs. 0/130, RR 0,34 (95% KI: 0,01 - 8,17); 1 RCT; n=261; GRADE +OOO). In keiner der beiden Interventionsgruppen traten 'Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' auf.

4.2.3.18 Fosfomycin-Trometamol vs. Ceftriaxon plus Azithromycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁶⁹ (N= 152, (Fosfomycin-Trometamol): Alter, MW (Spanne) 28 (18 - 65); (Ceftriaxon plus Azithromycin): Alter, MW (Spanne) 29 (20 - 68)) schloss N. gonorrhoeae-positive männliche Teilnehmer mit Symptomen einer Urethritis ein, deren Erregernachweis mittels Mikroskopie erfolgte. Eine Infektion wurde definiert als das Vorhandensein intrazellulärer gramnegativer Diplokokken und PMKG im Urethrasekret. Patienten mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen oder HIV-Infektion wurden ausgeschlossen.

Interventionen: Die Therapie mit 3.000mg Fosfomycin-Trometamol erfolgte jeweils an Tag 1, 3 und 5, p.o. Die Vergleichsgruppe erhielt eine einmalige Kombinationstherapie aus 250mg Ceftriaxon, i.m. plus 1.000mg Azithromycin, p.o.

Endpunkte: Am 14. Tag nach Erhalt der vollständigen Studienmedikation wurden die 'klinische Abheilung' und die 'mikrobiologische Abheilung' mittels Kultur von Urethrasekret oder Urin erfasst. Die 'klinische Abheilung' war definiert als die komplette Abwesenheit von Symptomen. Für die Evaluation der Effektivitätseindpunkte wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Daten von Patienten

mit fehlenden Endpunktdaten (u.a. durch Protokollabweichungen) als Behandlungsmisserfolg betrachtet wurden. Weiterhin wurden die Sicherheitsendpunkte 'Anzahl unerwünschter Ereignisse' und 'Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse' erfasst.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ceftriaxone 250 mg + azithromycin 1 g	Fosfomycin-trometamol 3 g				
Clinical cure	Study population		RR 1.01 (0.87 to 1.17)	146 (1 study) ¹⁶⁹	⊕⊕⊕⊖	moderate ¹
	824 per 1000	833 per 1000 (717 to 964)				
Microbiological cure	Study population		RR 1.01 (0.87 to 1.17)	146 (1 study) ¹⁶⁹	⊕⊕⊕⊖	moderate ¹
	824 per 1000	833 per 1000 (717 to 964)				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	121 (1 study) ¹⁶⁹	See comment	Not conducted, as no events occurred in intervention or control group
Number of adverse events	See comment	See comment	See comment	See comment	See comment	No analysis conducted as not number of patients with adverse events reported Ceftriaxone 250 mg + azithromycin 1 g: 18 adverse events occurred Fosfomycin-trometamol 3 g: 22 adverse events occurred SAE were not analyzed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

Ergebnisse: Für die Endpunkte 'klinische Abheilung' (833 vs. 824/1.000, RR 1,01 (95% KI: 0,87 - 1,17); 1 RCT; n= 146; GRADE +++O), und 'mikrobiologische Abheilung' (833 vs. 824/1.000, RR 1,01 (95% KI: 0,87 - 1,17); 1 RCT; n= 146; GRADE +++O) errechneten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Therapievergleich. In der mit Fosfomycin-Trometamol behandelten Gruppe traten 22 und in der mit Ceftriaxon plus Azithromycin behandelten Gruppe 18 unerwünschte Ereignisse auf. Aufgrund der Abwesenheit eines Klassifikationssystems bzw. fehlender Spezifizierung konnten die Ergebnisse der 'schweren unerwünschten Ereignisse' nicht analysiert werden. Die Anzahl der Patienten mit (schweren) unerwünschten Ereignissen wurde nicht berichtet. Es traten keine 'Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse' auf.

4.2.3.19 Gemifloxacin plus Azithromycin vs. Gentamicin plus Azithromycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht-verblindete RCT¹⁵⁴ (N=614, Alter (Gemifloxacin plus Azithromycin): Median (IQR) 29 (22 – 36), HIV-Koinfektion: 8,0%; Alter (Gentamicin plus Azithromycin): Median (IQR) 26 (22 – 35), HIV-Koinfektion: 9,4%) untersuchte N. gonorrhoeae-positive Teilnehmer*innen, deren urethrale bzw. zervikale Infektion durch das Vorhandensein intrazellulärer

gramnegativer Diplokokken bestätigt wurde. Sexualpartner*innen von N. gonorrhoeae-positiven Personen wurden ebenfalls inkludiert. In beiden Gruppen waren >89% der Studienpopulation männlich.

Interventionen: Die Therapie mit 320mg Gemifloxacin plus 2.000mg Azithromycin erfolgte jeweils als Einzeldosis, p.o. Die Vergleichsgruppe erhielt eine Kombinationstherapie aus 240mg Gentamicin, i.m. plus 2.000mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o. Patient*innen mit ≤ 45 kg Körpergewicht erhielten eine gewichtsadaptierte Dosierung mit 5mg Gentamicin/kg Körpergewicht.

Endpunkte: 10 – 17 Tage nach Erhalt der Studienmedikation wurden die 'mikrobiologische Abheilung' mittels Kultur eines Urethral- bzw. Zervikalabstrichs evaluiert. Weiterhin wurden die Sicherheitsendpunkte 'Anzahl unerwünschter Ereignisse' und 'Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse' erfasst. Die Ergebnisse wurden geschlechtsunspezifisch berichtet.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Gentamicin 240 mg + azithromycin 2 g	Gemifloxacin 320 mg + azithromycin 2 g				
Microbiological cure	Study population		RR 1.01 (0.93 to 1.09)	484 (1 study) ¹⁵⁴	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	838 per 1000	846 per 1000 (779 to 913)				
Dropouts due to adverse events	Study population		RR 2.35 (1.14 to 4.86)	603 (1 study) ¹⁵⁴	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	Peto OR: 2.36 [95% CI 1.17, 4.75]
	33 per 1000	77 per 1000 (37 to 159)				
Number of adverse events	See comment	See comment	See comment	See comment	See comment	No analysis conducted as not number of patients with adverse events reported Gentamicin 240 mg: 139 adverse events occurred Gemifloxacin 320 mg: 167 adverse events occurred
Number of serious adverse events	See comment	See comment	See comment	See comment	See comment	No analysis conducted as not number of patients with serious adverse events reported Gentamicin 240 mg: 0 serious adverse events occurred Gemifloxacin 320 mg: 0 serious adverse events occurred

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Endpunkt 'mikrobiologische Abheilung' zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (846 vs. 838/1.000, RR 1,01 (95% KI 0,93 – 1,09); 1 RCT; n=484; GRADE+++O). In der mit Gemifloxacin plus Azithromycin behandelten Gruppe traten 167 und in der Gentamicin plus Azithromycin traten 139 unerwünschte Ereignisse auf. Es traten keine schweren

unerwünschten Ereignisse auf. Die Behandlung mit Gentamicin plus Azithromycin wies signifikant weniger 'Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse' auf als die Behandlung mit Gemifloxacin plus Azithromycin (77 vs. 33/1.000, RR 2,35 (96% KI 1,14 – 4,86); 1 RCT; n=603; GRADE ++OO).

4.2.3.20 Gatifloxacin vs. Ofloxacin

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine doppelt verblindete multizentrische RCT¹⁶⁸ wurden Patient*innen (N=728, Alter: Median (Spanne) (Gatifloxacin 400 mg) 23 (16 - 55) (Gatifloxacin 600 mg) 24 (16 – 54) (Ofloxacin 400 mg) 25 (16 – 55)) mit Nachweis von gram-negativen Diplokokken im zervikalen oder urethralen Abstrich eingeschlossen. Der Erregernachweis beinhaltete in zwei Studienzentren auch *C. trachomatis* und wurde mittels Kultur geführt. Die Prävalenz von HIV-Infektionen war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Verglichen wurden jeweils die Anwendung von 400mg Gatifloxacin als Einzeldosis, p.o. bzw. 600mg Gatifloxacin als Einzeldosis, p.o. mit 400mg Ofloxacin als Einzeldosis, p.o.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 - 10 Tagen wurden die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur des urethralen oder zervikalen Abstrichs sowie die ‚klinische Abheilung‘, definiert als Abwesenheit von Symptomen und Zeichen der urogenitalen Infektion, evaluiert. Darüber hinaus wurde die ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ erfasst. Die Analysen erfolgten geschlechtsspezifisch. Der Umgang mit fehlenden Werten wurde für die Effektivitätseindpunkte nicht berichtet. In die Analyse der Sicherheitseindpunkte wurden alle Teilnehmer*innen eingeschlossen, die einen Wirkstoff erhalten haben.

Gatifloxacin 400 mg compared to ofloxacin 400 mg for <i>N. gonorrhoeae</i>						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ofloxacin 400 mg	Gatifloxacin 400 mg				
Clinical cure	Study population		RR 0.99 (0.93 to 1.06)	172 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	964 per 1000	954 per 1000 (896 to 1000)				
Microbiological cure	Study population		RR 1 (0.96 to 1.03)	172 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	1000 per 1000	1000 per 1000 (960 to 1000)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 1.2 (0.8 to 1.81)	437 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	SAE were not analyzed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced. Dropouts due to AE were not analyzed, as no reliable extraction possible due to quality of reporting (only primary reasons for unevaluability of enrolled patients reported, no drug specific reporting)
	183 per 1000	220 per 1000 (146 to 331)				

Gatifloxacin 400 mg compared to ofloxacin 400 mg for N. gonorrhoeae

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ofloxacin 400 mg	Gatifloxacin 400 mg				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed gender population: < 50% male participants per study arm

³ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Gatifloxacin 600 mg compared to ofloxacin 400 mg for N. gonorrhoeae

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ofloxacin 400 mg	Gatifloxacin 600 mg				
Clinical cure	Study population		RR 0.99 (0.93 to 1.06)	173 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	964 per 1000	954 per 1000 (896 to 1000)				
Microbiological cure	Study population		RR 1 (0.97 to 1.03)	177 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	1000 per 1000	1000 per 1000 (970 to 1000)				
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 1.43 (0.96 to 2.12)	433 (1 study) ¹⁶⁸	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	SAE were not analyzed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced. Dropouts due to AE were not analyzed, as no reliable extraction possible due to quality of reporting (only primary reasons for unevaluability of enrolled patients reported, no drug specific reporting)
	183 per 1000	262 per 1000 (176 to 388)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² mixed gender population: < 50% male participants per study arm

³ confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Vergleich von 400mg Gatifloxacin mit Ofloxacin errechnete sich für alle Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚mikrobiologische Abheilung‘ (1.000 vs. 1.000/1.000, RR 1 (95% KI: 0,96 – 1,03) 1 RCT, n=172, GRADE +++O), ‚klinische Abheilung‘ (954 vs. 964/1.000, RR 0,99 (95% KI: 0,93 – 1,06) 1 RCT, n=172, GRADE +++O), sowie ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungs-assoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (220 vs. 183/1.000, RR 1,2 (95% KI: 0,8 – 1,81) 1 RCT, n=437, GRADE +OOO). Schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen konnten wegen der nicht ausreichenden Berichtsqualität bzw. der fehlenden Angabe über die Klassifikation der Schweregrade nicht analysiert werden.

Für den Vergleich von 600mg Gatifloxacin mit Ofloxacin errechnete sich für alle Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied: ‚mikrobiologische Abheilung‘ (RR 1 (1.000 vs. 1.000/1.000, 95% KI: 0,97 – 1,03) 1 RCT, n=177, GRADE +++O), ‚klinische Abheilung‘ (954 vs. 964/1.000, RR 0,99 (95% KI: 0,93 – 1,06) 1 RCT, n=173, GRADE +++O), sowie ‚Anzahl der Patient*innen mit behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen‘ (262 vs. 183/1.000, RR 1,43 (95% KI: 0,96 – 2,12) 1 RCT, n=433, GRADE +OOO). Schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen konnten wegen der nicht ausreichenden Berichtsqualität bzw. der fehlenden Angabe über die Klassifikation der Schweregrade nicht analysiert werden.

4.2.3.21 Gepotidacin 1.500 mg vs. Gepotidacin 3.000 mg

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht verblindete RCT¹⁷⁰ (N=106; Alter: MW (Spanne) 33,3 (18 - 69)) schloss N. gonorrhoeae-positive Patient*innen mit unkomplizierter genitaler Infektion ein, die bei klinischer Untersuchung einen eitrigen Ausfluss zeigten und deren Erregernachweis mittels Kultur bzw. NAAT erfolgte (Probenmaterial nicht spezifiziert). Bei männlichen Teilnehmern stellte das Vorhandensein gramnegativer Diplokokken bei der Mikroskopie des Urethralabstrichs ein weiteres Einschlusskriterium dar. Sexualpartner*innen von N. gonorrhoeae-positiven Personen wurden ebenfalls inkludiert. Die Prävalenz von HIV-Infektion wurde nicht berichtet.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 1.500mg Gepotidacin, p.o. als Einzeldosis mit einer 3.000mg Gepotidacin, p.o. als Einzeldosis.

Endpunkte: 4 - 8 Tage nach Studieneinschluss wurde der Endpunkt ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur der urogenitalen Abstriche evaluiert. Teilnehmer*innen mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurde die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ und die ‚Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen‘ erhoben. Die Analysen erfolgten geschlechtsunspezifisch und der Anteil männlicher Patienten betrug 94% (Gepotidacin 1.500 mg) vs. 96% (Gepotidacin 3.000 mg).

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Parti- Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Gepotidacin 3000 mg	Gepotidacin 1500 mg				
Microbiological cure	Study population		RR 1.02	69	⊕⊕⊕⊖	
	949 per 1000	968 per 1000 (873 to 1000)	(0.92 to 1.12)	(1 study) ¹⁷⁰	moderate ¹	
Number of patients with adverse events (treatment related)	Study population		RR 0.74	105	⊕⊕⊖⊖	
	623 per 1000	461 per 1000 (324 to 660)	(0.52 to 1.06)	(1 study) ¹⁷⁰	low ^{1,2}	
Number of patients with severe adverse events	Study population		RR 1.02	105	⊕⊕⊖⊖	Peto OR: 1.02 [95% CI 0.06, 16.52]
	19 per 1000	19 per 1000 (1 to 299)	(0.07 to 15.87)	(1 study) ¹⁷⁰	low ^{1,2}	

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Parti- evidence (GRADE)	Quality of the Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Gepotidacin 3000 mg	Gepotidacin 1500 mg				
Dropouts due to adverse events	See comment	See comment	Not estimable	105 (1 study) ¹⁷⁰	See comment	not conducted, as no events occurred in intervention or control group

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ RoB-2 appraisal: high risk of bias

² confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Bei der Analyse des Endpunktes 'mikrobiologische Abheilung' ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen (968 vs. 949/1.000, RR 1,02 (95% KI: 0,92 – 1,12); 1 RCT; n=69; GRADE +++O). Die Evaluation der Sicherheitsendpunkte 'Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen' (461 vs. 623/1.000, RR 0,74 (95% KI: 0,52 – 1,06); 1 RCT; n=105; GRADE ++OO) und 'Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen' (19 vs. 19/1.000, RR 1,02 (95% KI: 0,07 – 15,87); 1 RCT; n=105; GRADE ++OO) identifizierte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es traten keine 'Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse' auf.

4.2.3.22 Cefixim - Evaluation in Studien vor dem Jahr 2000

In den Referenzlisten von zwei mit ‚kritisch niedrig‘ bewerteten systematischen Reviews^{200,201} wurden vier Primärstudien¹⁹⁶⁻¹⁹⁹ identifiziert, die die Wirksamkeit von Cefixim bei Patient*innen mit Gonokokkeninfektion evaluierten.

In einer randomisiert kontrollierten, nicht verblindeten Studie¹⁹⁸ wurden bei 333 Patient*innen mit unkomplizierter Gonorrhoe die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von 400 mg oder 800 mg Cefixim als Einzeldosis, oral bzw. 250 mg Ceftriaxon als Einzeldosis i.m. untersucht. Die mikrobiologische Abheilung mittels Kultur betrug in der Subgruppe der männlichen Patienten mit urethraler Infektion 3-10 Tage nach der Behandlung mit 400 mg Cefixim 56/58 (96,6%), mit 800 mg Cefixim 63/63 (100%) und mit 250 mg Ceftriaxon 65/65 (100%).¹⁹⁸ Jegliche unerwünschte Ereignisse wurden geschlechtsübergreifend berichtet und traten in der Gruppe der mit 800 mg Cefixim behandelten Patient*innen am häufigsten auf (18/91 (19,8%) vs. 15/104 (14,4%) unter 250 mg Ceftriaxon vs. 11/107 (10,3%) unter 400 mg Cefixim).¹⁹⁸

Megran et al.¹⁹⁷ untersuchten in einer randomisiert kontrollierten, nicht verblindeten Studie bei 170 männlichen Patienten mit unkomplizierter Gonorrhoe die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von 800 mg Cefixim, als orale Einzeldosis im Vergleich zu der Kombinationstherapie aus 3 g Amoxicillin und 1 g Probenacid, jeweils oral. Die mikrobiologische Abheilung zum Nachbeobachtungszeitpunkt von

6 Tagen oder später, erfasst mittels Kultur, betrug in der Population mit urethraler Infektion 96/97 (99%) bei Anwendung von Cefixim und 44/46 (95,7%) bei Anwendung der Kombinationstherapie.¹⁹⁷

Die Autor:innen der Studie weisen darauf hin, dass die mikrobiologisch nicht abgeheilte Person in der Cefiximgruppe wahrscheinlich und die beiden Personen in der Kombiantionstherapiegruppe sicher re-exponiert waren.¹⁹⁷ Die Anzahl der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen betrug in der Cefiximgruppe 31/99 (31,3%) und in der Amoxicillin-/Probenacidgruppe 14/47 (29,8%).¹⁹⁷ Patienten, die nach der Therapie trotz des fehlenden kulturellen Nachweises von Gonokokken posturethritische Beschwerden hatten, wurden mit 500 mg Tetracyclin viermal täglich für 7 Tage behandelt.¹⁹⁷

Hook et al.¹⁹⁹ verglichen in einer randomisiert kontrollierten, nicht verblindeten Studie die Anwendung von 400 mg Cefixim mit der von 400 mg Grepafloxacin, jeweils als orale Einzeldosis, bei 351 männlichen Patienten mit unkomplizierter Gonorrhoe. In der Subgruppe der Patienten mit urethraler Infektion galten unter Cefixim 145/150 (96,7%) und unter Grepafloxacin 147/149 (98,7%) Patienten als mikrobiologisch abgeheilt.¹⁹⁹ Die Endpunkterfassung erfolgte nach 5-10 Tagen mittels Kultur.¹⁹⁹ Es wurden über beide Interventionsgruppen hinweg 8 unerwünschte Ereignisse berichtet, der gruppenspezifische prozentuale Anteil lässt sich aufgrund der Berichtsqualität jedoch nicht ermitteln.¹⁹⁹

Dunnet et al.¹⁹⁶ untersuchten in einer prospektiven unkontrollierten Kohortenstudie die Anwendung von 800 mg Cefixim als Einzeldosis, oral bei 100 Patient*innen mit unkomplizierter Gonorrhoe. In der mikrobiologisch evaluierbaren Population betrug der Anteil der männlichen Patienten 82,2%. Die mikrobiologische Abheilung nach 5-7 Tagen, erfasst mittels Kultur, betrug in der geschlechtsunspezifischen Auswertung 71/73 (97,3%).¹⁹⁶ Beide mikrobiologisch nicht abgeheilte Patienten gaben an, sich nach der Therapie re-exponiert zu haben.¹⁹⁶ 45% der evaluierten Patient*innen benötigten aufgrund des Nachweises von *C. trachomatis* und/oder postgonorrhöischer urethritischer Symptome weitere Therapien zum Zeitpunkt der Endpunkterhebung.¹⁹⁶ Als unerwünschte Ereignisse wurden 3 Fälle von Übelkeit berichtet.¹⁹⁶

4.2.4 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*

4.2.4.1 Azithromycin vs. Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Für den Vergleich einer Behandlung von *C. trachomatis* mit Azithromycin oder mit Doxycyclin wurden neun RCTs^{18,157,160,176,190-194} identifiziert, deren Ergebnisse in den Metaanalysen berücksichtigt werden konnten. Die Charakteristika dieser Studien sind in Tabelle 21 abgebildet. Besonderheit der im Folgenden dargestellten Metaanalysen ist, dass neben den in der systematischen Recherche identifizierten RCTs auch solche herangezogen wurden, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden. Diese wurden eingeschlossen, da sie in dem Cochrane Review von Paez et al.¹⁹⁵ identifiziert wurden.

Interventionen: In allen eingeschlossenen Studien wurde Azithromycin als Einmalgabe von 1.000 mg p.o. und Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage verabreicht. Bei einer der eingeschlossenen Studien handelte es sich um eine Studie mit einem 2x2 faktoriellen Design, bei denen neben dem Vergleich von Doxycyclin und Azithromycin auch die jeweilige Ergänzung von Tinidazol untersucht wurde.¹⁶⁰ Auf Basis der im Kapitel 4.2.4.2 abgebildeten Ergebnisse entschied sich die Leitliniengruppe, auch die Teilnehmer, die eine Kombinationstherapie mit Tinidazol erhielten, in die gepoolte Analyse aufzunehmen. Die in die Analyse einbezogene Teilnehmerzahl der mit Azithromycin und Doxycyclin behandelten Patienten konnte hierdurch erhöht werden.

Endpunkte: siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: Primärstudien: Azithromycin vs. Doxycyclin

Studie	Charakteristika	Endpunkte
Geisler 2015 ¹⁵⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 567, ▪ Alter: Median, (Spanne) 17,0 (13,5 – 20,4) ▪ 201 männliche <i>C. trachomatis</i>-positive Patienten ▪ urogenitale Symptome: 53 % ▪ Erregernachweis: NAAT im Urin ▪ HIV-Infektionen in Gesamtpopulation: 0 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Labordiagnostische Abheilung: Erregernachweis mittels NAAT im Erststrahlurin ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Schwere unerwünschte Ereignisse ▪ Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Nachbeobachtungszeit: 28 Tage ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen ▪ Als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert
Lauharanta 1993 ¹⁹¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 120 ▪ Alter: MW (SD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin: 28,8 (± 6,6) ○ Doxycyclin: 28,6 (± 6,8) ▪ 63 männliche <i>C. trachomatis</i>-positive Patienten ▪ Symptome einer nicht-gonorrhoidischen Urethritis ▪ ≥ 4 Leukozyten/HPF im urethralen Abstrich in Methyleneblaufärbung ▪ HIV-Infektionen in Gesamtpopulation: nicht Gegenstand der Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnestische Abheilung (Fallzahl nicht ausreichend, um in Analyse einbezogen zu werden) ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur im urethralen Abstrich ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 35 Tage ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Lister 1993 ¹⁹⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 143 ▪ Alter: MW (Spanne) 29,5 (19 – 57) ▪ Symptome einer nicht-gonorrhoidischen Urethritis ▪ ≥ 5 PMKG im urethralen Abstrich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Abheilung: Abwesenheit von Symptomen und Zeichen einer Urethritis ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur des urethralen Abstrichs

Studie	Charakteristika	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erregernachweis mit Kultur aus urethralem Abstrich ▪ HIV-Infektionen in Gesamtpopulation: nicht Gegenstand der Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 14 - 21 Tage ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Manhart 2013 ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 606, ▪ mITT-Population: Alter: MW (SD) 34,3 (± 9,8)) ▪ mITT-Population: 103/422 männliche C. trachomatis-positive Patienten ▪ urethrale Symptome oder ≥ 5 PMKG im urethralen Abstrich ▪ Erregernachweis im Urin: mit Kultur und NAAT ▪ HIV-Infektionen in mITT-Population: Azithromycin 2,4 % Doxycyclin 3,6 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Labordiagnostische Abheilung: Erregernachweis mittels NAAT im Urin ▪ Klinische Abheilung: <5 PMKG/HPF (± urethrale Symptome) und Fehlen von urethralem Ausfluss ▪ Nachbeobachtungszeit: 3 Wochen (2 - 5 Wochen) ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Martin 1992 ¹⁹²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 457 ▪ Alter: MW (Spanne) <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin, männlich: 25,2 (16 - 50) ○ Doxycyclin, männlich: 24,9 (16 - 48) ○ Azithromycin, weiblich: 22 (16 - 42) ○ Doxycyclin, weiblich: 22 (16 - 46) ▪ 158 männliche Patienten mit C. trachomatis-Nachweis in der Kultur des urethralen Abstrichs ▪ HIV-Infektionen in Gesamtpopulation: nicht Gegenstand der Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Abheilung: Abwesenheit von Symptomen und Zeichen einer Urethritis ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur des urethralen Abstrichs ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 5-11 Tage für mikrobiologische Abheilung, 21-35 Tage für klinische Abheilung, 35 Tage für UE ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Nilsen 1992 ¹⁷⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 130, ▪ Alter: MW (Spanne) <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin: 25,5 (18 - 42) ○ Doxycyclin: 26,2 (18 - 52) ▪ ≥ 10 PMKG im urethralen Abstrich, Antigentest und Kultur im Urethralen Abstrich ▪ HIV-Infektionen in Gesamtpopulation: Personen mit positivem HIV-Test waren nicht teilnahmeberechtigt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Abheilung: Abwesenheit von Symptomen und Zeichen einer Urethritis ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur des urethralen Abstrichs ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 6 - 12 sowie 13 – 21 Tage nach Beginn der Therapie ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Schwebke 2011 ¹⁶⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 305, 2x2-faktorielles Design ▪ Alter: MW, (SD) 26,8 ± (6,9) ▪ 131 männliche C. trachomatis-positive Patienten mit urethralen Symptomen, davon 91 mit isolierter C. trachomatis-Infektion ▪ Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen ▪ Interventionen: <ul style="list-style-type: none"> • 1g Azithromycin, Einzeldosis, p.o. ± 2g Tinidazole, Einzeldosis, p.o. vs. • 100 mg Doxycyclin, BID für 7 Tage, p.o. ± 2g Tinidazole, Einzeldosis, p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Labordiagnostische Abheilung: Erregernachweis mittels NAAT im Urin ▪ Nachbeobachtungszeit: 15 – 45 Tage ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Stamm 1995 ¹⁹³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 452, ▪ Alter: MW (SD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin: 26,1 (± 6,5) ○ Doxycyclin: 26,6 (± 5,8) ▪ ≥ 5 PMKG im urethralen Abstrich und Kultur im Urethralen Abstrich ▪ Personen mit HIV-Infektionen ausgeschlossen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Abheilung: Abwesenheit von Symptomen und Zeichen einer Urethritis ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur des urethralen Abstrichs ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 2 Wochen ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen
Steingrimsson 1994 ¹⁹⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT, N= 183, ▪ Alter: Median (Spanne) 22 (16 - 48) ▪ 148 männliche Personen mit C. trachomatis-Nachweis ▪ Erregernachweis mittels Kultur ▪ Personen mit HIV-Infektionen: n= 0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mikrobiologische Abheilung: Kultur des urethralen Abstrichs ▪ Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ▪ Nachbeobachtungszeit: 4 Wochen ▪ Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen

Azithromycin 1 g compared to doxycycline 100 mg BID for Chlamydia trachomatis						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies) (RCTs)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Risk with azithromycin 1 g				
Clinical cure	874 per 1.000	892 per 1.000 (839 to 953)	RR 1.02 (0.96 to 1.09)	614 (4 RCTs) ^{18,176,192,193}	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Mantel-Haenszel missings excluded Random effects model: outcome definition and follow up differing
Microbiological cure	976 per 1.000	966 per 1.000 (927 to 996)	RR 0.99 (0.95 to 1.02)	361 (4 RCTs) ^{176,192-194}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	Mantel-Haenszel missings excluded Random effects model: follow up differing
Number of patients who reported AE	202 per 1.000	179 per 1.000 (149 to 218)	RR 0.89 (0.74 to 1.08)	1697 (7 RCTs) ^{157,176,190-194}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d,e}	Handling of missings in analysis heterogeneous Random effects model Mantel-Haenszel
Number of patients who reported serious adverse events	3 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 39)	RR 0.93 (0.06 to 14.75)	767 (2 RCTs) ^{157,192}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	Peto OR: 0.93 [96% CI 0.06, 14.91] Handling of missings in analysis heterogeneous Fixed effects model: no events in Geisler et al. Mantel-Haenszel Nilsen et al not included in analysis as all AE rated as mild to moderate, but classification of severity of AE was not specified
Dropouts due to adverse events	6 per 1.000	3 per 1.000 (0 to 28)	RR 0.49 (0.05 to 4.51)	1731 (6 RCTs) ^{157,176,190-193}	⊕○○○ Very low ^{a,d,f}	Peto OR: 0.36 [95% CI 0.09, 1.54] Mantel-Haenszel Random effects model

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: ≥ one study with high risk of bias

b. relevant differences in the follow-up periods

c. mixed gender population

d. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

e. treatment related AE combined with AE without specification

f. mixed gender population, < 50 % males

Azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g compared to doxycycline 100 mg BID with or without tinidazole 2 g for Chlamydia trachomatis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID with or without tinidazole 2 g	Risk with azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g				
Laboratory cure	961 per 1.000	884 per 1.000 (788 to 990)	RR 0.92 (0.82 to 1.03)	413 (3 RCTs) ^{18,157,160}	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	missings excluded Random effects model: +/- tinidazole, differing age (Geisler youth, weight: 50%) Hinweis: Ergebnis des FE-Modells wäre: RR 0.92 [0.87; 0.98]

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: ≥ one study with high risk of bias

Ergebnisse: Für den Vergleich von Azithromycin mit Doxycyclin errechnete sich für keinen der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied: ‚mikrobiologische Abheilung‘ (966 vs. 976/1.000, RR 0,99 (95% KI: 0,95 – 1,02), I²=0 %, 4 RCTs^{176,192-194}, n=361, Modell der zufälligen Effekte, GRADE ++OO); ‚klinische Abheilung‘ (892 vs. 874/1.000, RR 1,02 (95% KI: 0,96 – 1,09), I²=16 %, 4 RCTs^{18,176,192,193}, n=614, Modell der zufälligen Effekte, GRADE +++O). Auch für den Vergleich von Azithromycin mit oder ohne Tinidazol vs. Doxycyclin mit oder ohne Tinidazol errechnete sich für den Endpunkt ‚labordiagnostische Abheilung‘ kein statistisch signifikanter Unterschied (884 vs. 961/1.000, RR 0,92 (95% KI 0,82 – 1,03), I²=67 %, 3 RCTs^{18,157,160}, n=413, Modell der zufälligen Effekte, GRADE +++O). In Bezug auf die Sicherheitsendpunkte zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Azithromycin und Doxycyclin: ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen (UE)‘ (179 vs. 202/1.000, RR 0,89 (95% KI: 0,74 – 1,08), I²= 0 %, 7 RCTs^{157,176,190-194}, n=1.697, Modell der zufälligen Effekte, GRADE +OOO); Anzahl der Patient*innen mit schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)‘ (2 vs. 3/1.000, RR 0,93 (0,06 – 14,75), I²=nicht anwendbar, da nur eine Studie Ereignisse aufwies, 2 RCTs^{157,192}, n=767, Modell der festen Effekte, GRADE +OOO); ‚Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund von UE‘ (3 vs. 6/1.000, RR 0,49 (95% KI: 0,05 – 4,51), I²=48 %, 6 RCTs^{157,176,190-193}, n=1.731, Modell der zufälligen Effekte, GRADE +OOO). In die Analysen der Endpunkte um die UE wurden auch weibliche Studienteilnehmerinnen einbezogen. Der Umgang mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung war für die Sicherheitsendpunkte heterogen, für die Effektivitätsendpunkt wurden Personen mit fehlenden Werten ausgeschlossen.

4.2.4.2 Azithromycin oder Doxycyclin plus Tinidazol vs. Azithromycin oder Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Es wurde eine Studie identifiziert, in der die Wirksamkeit von Tinidazol zusätzlich zu Azithromycin oder Doxycyclin in Hinblick auf urethrale Infektionen mit C.

trachomatis bei Männern untersucht wurde. Dabei handelt es sich um die oben bereits erwähnte, 2x2-faktorielle, doppelt verblindete RCT¹⁶⁰, in die männliche Patienten mit NGU, definiert durch urethralen Ausfluss oder Dysurie sowie 5 oder mehr PMKG in 3–5 Öl-Immersionfeldern im urethralen Abstrich und ohne Nachweis von *N. gonorrhoeae*, eingeschlossen wurden ($N=305$, Alter: $MW (SD) 26,8 (\pm 6,9)$). Der Nachweis erfolgte je nach Erreger mittels NAAT oder PCR. Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Interventionen: In dieser Analyse wurde die Ergänzung von Tinidazol 2.000 mg p.o. als Einmalgabe, ergänzend zu einer Behandlung mit Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einzeldosis oder Doxycyclin 100 mg zweimal täglich p.o. für 7 Tage mit der jeweiligen Anwendung von Azithromycin oder Doxycyclin ohne Tinidazol bei Patienten mit *C. trachomatis*-Nachweis evaluiert.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 15 – 45 Tagen wurde die ‚labordiagnostische Abheilung‘, definiert als fehlender Nachweis von *C. trachomatis* im NAAT im Urin ermittelt. Patienten mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID	Risk with azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID plus tinidazole 2 g				
Laboratory cure	883 per 1.000	839 per 1.000 (724 to 981)	RR 0.95 (0.82 to 1.11)	111 (1 RCT) ¹⁶⁰	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

Ergebnisse: In die Analyse wurden männliche Teilnehmer eingeschlossen. Für den Endpunkt ‚labordiagnostische Abheilung‘ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (839 vs. 883/1.000, RR 0,95 (95% KI: 0,82 – 1,11) 1 RCT, n= 111, GRADE +++O).

4.2.4.3 Azithromycin vs. Minocyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine nicht-randomisierte, nicht-verblindete, kontrollierte Studie¹⁷⁸ schloss Patient*innen ein ($N=92$, Alter: Spanne 19 - 60), die im zervikalen oder urethralen Abstrich positiv auf *C. trachomatis* getestet wurden. Der Erregernachweis erfolgte mittels direktem Fluoreszenz-Antikörpertest (DFA). *N. gonorrhoeae*, Mykoplasmen, *T. vaginalis* sowie *Candida ssp.* durften nicht nachgewiesen worden sein. 76,1 % der Personen waren männlich. Die Prävalenz von HIV-Infektionen war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einzeldosis mit Minocyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 10 Tage.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 1, 2 und 3 Monaten nach der Behandlung wurde die ‚klinische Abheilung‘, definiert als Abwesenheit von Symptomen und fehlendem Erregernachweis im DFA, untersucht. Es erfolgte eine geschlechtsübergreifende Analyse. Bei der Endpunkterhebung ereigneten sich keine fehlenden Werte.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with minocycline 100 mg BID	Risk with azi- thromycin 1 g				
Clinical cure	672 per 1.000	497 per 1.000 (329 to 753)	RR 0.74 (0.49 to 1.12)	92 (1 observa- tional study) ¹⁷⁸	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. ROBINS-I appraisal: serious risk of bias

b. mixed gender population

c. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für die ‚klinische Abheilung‘ nach drei Monaten errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (497 vs. 672/1.000, RR 0,74 (95% KI: 0,49 – 1,12), 1 NRSI, n=92, GRADE +000).

4.2.4.4 Pivmecillinam

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine prospektive nicht-kontrollierte Kohortenstudie¹⁷⁷ (N=20, Alter: nicht berichtet) untersuchte männliche Patienten mit Symptomen einer genitalen *C. trachomatis*-Infektion und Erregernachweis im Urin mittels PCR. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde nicht berichtet.

Interventionen: Es wurde Pivmecillinamhydrochlorid 400 mg p.o. dreimal täglich für sieben Tage angewandt.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 28 bis 112 Tagen nach Therapiebeginn wurde die ‚labor-diagnostische Abheilung‘ mittels PCR im Urin untersucht. Patienten mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die Studie wurde wegen der hohen Rate des Therapieversagens vorzeitig abgebrochen. 2/17 (11,8 %) Patienten wiesen nach der Intervention eine ‚labordiagnostische Abheilung‘ auf.

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und des Anteils der fehlenden Werte in der Endpunkterhebung wird das Verzerrungsrisiko als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*

4.2.5.1 Azithromycin vs. Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Für den Vergleich einer Behandlung urethraler *M. genitalium*-Infektionen bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen mit Azithromycin versus Doxycyclin wurden zwei doppelt verblindete RCTs^{18,160} sowie eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie¹⁶² identifiziert.

In der Studie von Manhart et al.¹⁸ (ITT-Population: $N= 606$, Alter: $MW (SD) 33,7 (\pm 10)$) wurden 65 männliche *M. genitalium*-positive Patienten (mITT-Population) mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (HPF) im Urethralesekret untersucht. Der Erregernachweis im Urin erfolgte mittels NAAT und Kultur. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde für die Gesamtpopulation der Studie berichtet und betrug in der Azithromyningruppe 2,4 % und in der Doxycyclingruppe 3,6 %.

In die Studie von Schwebke et al.¹⁶⁰ ($N= 305$, Alter: $MW (SD) 26,8 (\pm 6,9)$) wurden männliche Patienten mit nicht-gonorrhöischer Urethritis, definiert durch urethralen Ausfluss oder Dysurie sowie >5 PMKG pro 3–5 Öl-Immersionfeld im urethralen Abstrich und ohne Nachweis von *N. gonorrhoeae*, eingeschlossen. Bei 60/305 Patienten (20%) wurde *M. genitalium* als isolierter Erreger identifiziert. In Kombination mit weiteren Erregern trat die *M. genitalium* Infektion bei 11% der Patienten auf (34/305). Der Nachweis erfolgte je nach Erreger mittels NAAT oder PCR. Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

In die nicht-randomisierte, nicht-verblindete, kontrollierte Studie¹⁶² ($N= 212$, Alter: *Median (Spanne)* Männer: 27 (18 - 61); Frauen: 24 (19 - 42) wurden *M. genitalium*-positive Patient*innen, die Kontaktpersonen waren oder die Symptome einer Urethritis oder Cervicitis hatten, eingeschlossen. Der Erregernachweis erfolgte mittels NAAT, die Urethritis war definiert durch den Nachweis von ≥ 5 PMKG in der Methylenblaufärbung des urethralen Abstrichs.

Interventionen: Manhart et al.¹⁸ verglichen die Anwendung von 1.000 mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. mit der zweimal täglichen Anwendung von 100 mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Beide Gruppen erhielten zudem ein Placebo.

Schwebke et al.¹⁶⁰ verglichen 1.000 mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o mit 100 mg Doxycyclin zweimal täglich p.o. für 7 Tage, jeweils mit oder ohne 2.000 mg Tinidazol als Einzeldosis p.o.

In der nicht-randomisierten Studie¹⁶² wurde geschlechtsspezifisch die Anwendung von 1.000 mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. mit der von 200 mg Doxycyclin, p.o. an Tag 1, gefolgt von 100 mg an den Tagen 2 bis 9 verglichen.

Endpunkte: Die Metaanalyse bezieht sich auf die ‚labordiagnostische Abheilung‘, die mittels PCR¹⁸ oder NAAT¹⁶⁰ nachgewiesen wurde. In einer der RCTs wurde zudem die ‚klinische Abheilung‘ evaluiert.¹⁸ Sie war definiert durch weniger als 5 Leukozyten pro HPF und die Abwesenheit von urethralem Ausfluss, unabhängig davon, ob darüber hinaus urethrale Symptome bestanden. Die Beobachtungszeiträume waren definiert als 3 Wochen nach Einschluss (erlaubtes Zeitfenster 2 – 5 Wochen)¹⁸ beziehungsweise 15 – 45 Tage nach Therapieende.¹⁶⁰

In der nicht-randomisierten Studie¹⁶² wurden die ‚labordiagnostische Abheilung‘ mittels PCR im Urin sowie die ‚anamnestische Abheilung‘ anhand von patientenberichteten Symptomen und die ‚klinische Abheilung‘, definiert durch ≤ 5 PMKG im urethralen Abstrich erhoben. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 20 - 56 Tage nach Initiation der Behandlung. Teilnehmer mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g compared to doxycycline 100mg BID with or without tinidazole 2 g for Mycoplasma genitalium

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100mg BID with or without tinidazole 2 g	Risk with azithromycin 1 g with or without tinidazole 2 g				
laboratory cure	303 per 1.000	548 per 1.000 (345 to 870)	RR 1.81 (1.14 to 2.87)	149 (2 RCTs) ^{18,160}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	Random effects model chosen: +/- Tinidazole

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Azithromycin 1 g compared to doxycycline 100 mg BID for Mycoplasma genitalium

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Azithromycin 1 g				
Clinical cure	481 per 1.000	631 per 1.000 (400 to 1.000)	RR 1.31 (0.83 to 2.08)	65 (1 RCT) ¹⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Azithromycin 1g compared to doxycycline 200 mg day 1 and 100 mg days 2–9 for <i>Mycoplasma genitalium</i>						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 200 mg day 1 and 100 mg days 2–9	Risk with azithromycin 1g				
Cure (history)	328 per 1.000	775 per 1.000 (522 to 1.000)	RR 2.36 (1.59 to 3.49)	98 (1 observational study) ¹⁶²	⊕⊕○○ Low ^a	
Clinical cure	280 per 1.000	459 per 1.000 (277 to 762)	RR 1.64 (0.99 to 2.72)	112 (1 observational study) ¹⁶²	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Laboratory cure	171 per 1.000	847 per 1.000 (506 to 1.000)	RR 4.95 (2.96 to 8.26)	115 (1 observational study) ¹⁶²	⊕⊕○○ Low ^a	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. ROBINS-I appraisal: serious risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: RCTs, Azithromycin 1.000 mg einmalig versus Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage: Für den Endpunkt ‚labordiagnostische Abheilung‘ errechnete sich in der Metaanalyse mit dem Modell der zufälligen Effekte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Anwendung von Azithromycin (548 vs. 303/1000, RR 1,81 (95% KI: 1,14 - 2,87), $I^2=17\%$, 2 RCT^{18,160}, $n=149$, GRADE ++OO). Für die ‚klinische Abheilung‘ errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (631 vs. 481/1.000, RR 1,31 (95% KI: 0,83 – 2,08) 1 RCT, $n=65$, GRADE ++OO)¹⁸.

Nicht-randomisierte Studie¹⁶², Azithromycin 1.000 mg p.o. einmalig versus Doxycyclin 200 mg p.o. an Tag 1 und 100 mg an den Tagen 2 – 9: In die Analysen wurden männliche Teilnehmer eingeschlossen. Für die ‚labordiagnostische Abheilung‘ (847 vs. 171/1.000, RR 4,95 (95% KI: 2,96 – 8,26) 1 NRSI, $n=115$, GRADE ++OO) und die ‚anamnestische Abheilung‘ (775 vs. 328/1.000, RR 2,36 (95% KI: 1,59 – 3,49) 1 NRSI, $n=98$, GRADE ++OO) errechnete sich im Gruppenvergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Azithromycin. Für den Endpunkt ‚klinische Abheilung‘ ergab sich im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied (459 vs. 280/1.000, RR 1,64 (95% KI: 0,99 – 2,72) 1 NRSI, $n=112$, GRADE +OOO).

Kommentare: Auf Basis der im Kapitel 4.2.5.2 abgebildeten Ergebnisse entschied sich die Leitliniengruppe auch die Teilnehmer in die gepoolten Analyse aufzunehmen, die eine Kombinationstherapie mit Tinidazol erhielten.¹⁶⁰ Die in die Analyse einbezogene Teilnehmerzahl der mit Azithromycin und Doxycyclin behandelten Patienten konnte hierdurch erhöht werden. Björnelius et. al¹⁶² verglichen darüber hinaus die sequentielle Anwendung von Azithromycin und Doxycyclin und umgekehrt. Da hierfür die von der Leitliniengruppe prädefinierte minimale Fallzahl nicht erreicht wurde, wurde diese Auswertung nicht in die Evidenzsynthese einbezogen.

4.2.5.2 Azithromycin oder Doxycyclin plus Tinidazol vs. Azithromycin oder Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine doppelt verblindete RCT¹⁶⁰ (N= 305, Alter: MW (SD) 26,8 (±6,9)) wurden männliche Patienten mit nicht-gonorrhöischer Urethritis, definiert durch urethralen Ausfluss oder Dysurie sowie >5 PMKG pro 3–5 Öl-Immersionfeld im urethralen Abstrich und ohne Nachweis von *N. gonorrhoeae*, eingeschlossen. Der Nachweis erfolgte je nach Erreger mittels NAAT oder PCR. Patienten mit HIV wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Interventionen: In dieser Analyse wurde die Anwendung von Tinidazol 2.000 mg p.o. als Einzeldosis, in Kombination mit 1.000 mg Azithromycin als Einzeldosis, p.o oder 100 mg Doxycyclin zweimal täglich p.o. für 7 Tage mit der Anwendung Azithromycin oder Doxycyclin Monotherapie bei Patienten mit *M. genitalium*-Nachweis evaluiert.

Endpunkte: Nach einer Beobachtungszeit von 15 – 45 Tagen wurde die ‚labordiagnostische Abheilung‘, definiert als fehlender Nachweis von *M. genitalium* im NAAT im Urin ermittelt. Patienten mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID plus tinidazole 2 g compared to Azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID for Mycoplasma genitalium

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID	Risk with azithromycin 1 g or doxycycline 100 mg BID plus tinidazole 2 g				
Laboratory cure	419 per 1.000	586 per 1.000 (377 to 904)	RR 1.40 (0.90 to 2.16)	84 (1 RCT) ¹⁶⁰	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: In die Analyse wurden männliche Teilnehmer eingeschlossen. Für den Endpunkt ‚labordiagnostische Abheilung‘ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (586 vs. 419/1.000, RR 1,40 (95% KI: 0,90 - 2,16) 1 RCT, n= 84, GRADE ++OO).

4.2.5.3 Sequentielle Therapie mit Doxycyclin und Azithromycin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei prospektive Kohortenstudien^{181,187} verglichen die sequentielle Therapie von Doxycyclin und Azithromycin *M. genitalium*-Infektionen ohne Nachweis von MRAM.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

In Durukan et al.¹⁸⁷ (N= 383, Alter: *Median (IQR)* 27,9 (24,2 – 33,2) wurden *M. genitalium*-positive Patient*innen, die Kontaktpersonen waren oder die genitale oder rektale Symptome hatten, eingeschlossen. Bei 64,2 % der Patient*innen wurden die Erreger im Urin nachgewiesen, 78,9 % der Teilnehmer*innen waren männlich. Mittels PCR wurden die Erreger auf eine Makrolidresistenz getestet. 4,7 % der Gesamtpopulation waren HIV-positiv.

In Vodstrcil et al.¹⁸¹ (N= 347, Alter: *Median, IQR* 29 (26 – 34), wurden *M. genitalium*-positive Patient*innen, die Kontaktpersonen waren oder die genitale oder rektale Symptome hatten, eingeschlossen. Bei 64,0 % der Patient*innen wurden die Erreger im Urin oder in der Urethra nachgewiesen. 69,5 % der Teilnehmer*innen waren männlich. Mittels PCR wurden die Erreger auf eine Makrolidresistenz getestet. 3,7 % der Gesamtpopulation waren HIV-positiv.

Interventionen: Die Studienteilnehmer*innen erhielten in beiden Studien zunächst zweimal täglich 100 mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Lag bei Patient*innen keine Makrolidresistenz vor ($n= 109$ ¹⁸⁷) bzw. $n= 100$ ¹⁸¹), erfolgte die Anwendung von 2,5 g Azithromycin p.o über 4 Tage (1.000 mg gefolgt von 500 mg täglich).

Endpunkte: In beiden Studien betrug der Nachbeobachtungszeitraum 14 – 90 Tage nach der Anwendung von Azithromycin. Erhoben wurden die ‚labordiagnostische Abheilung‘, definiert als negatives PCR-Ergebnis ohne Angabe des verwendeten Probenmaterials, und die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘, erfasst in einem strukturierten Interview.^{181,187} Teilnehmer*innen mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: In der Studie von Durukan et al.¹⁸⁷ trat die ‚labordiagnostische Abheilung‘ bei 104/109 Patient*innen ein (95,4 % (95 % KI: 89,7 – 98,0). 4 der 5 nicht geheilten Patient*innen waren männlich. In der Studie von Vodstrcil et al.¹⁸¹ ergab sich für die Subgruppe mit Erregernachweis im Urin oder der Urethra für 59/62 (95,2 %) Patient*innen eine ‚labordiagnostische Abheilung‘. Die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ nach der Behandlung mit Azithromycin betrug in der Studie von Durukan et al.¹⁸⁷ 22/79 (27,8 %) und in der von Vodstrcil et al.¹⁸¹ 40/87 (46 %). 3 unerwünschte Ereignisse wurden als schwer klassifiziert, wobei das Klassifikationssystem nicht genannt wurde.

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und der fehlenden Werte in der Endpunkterhebung wird das Verzerrungsrisiko für alle Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.5.4 *Sequentielle Therapie mit Doxycyclin und Moxifloxacin*

Studien- und Patient*innencharakteristika: Zwei prospektive Kohortenstudien^{181,187} untersuchten die sequentielle Therapie von Doxycyclin und Moxifloxacin bei makrolidresistenten Patient*innen. Weitere Studien- und Patient*innencharakteristika sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Interventionen: In beiden Studien erhielten die Studienteilnehmer*innen zunächst 100 mg Doxycyclin, zweimal täglich p.o. für 7 Tage. Bei Vorliegen einer Makrolidresistenz erfolgte die tägliche Anwendung von 400 mg Moxifloxacin, p.o. für 7 Tage (n= 274¹⁸⁷ bzw. n= 247¹⁸¹).

Endpunkte: Die Endpunkte sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Ergebnisse: Die ‚labordiagnostische Abheilung‘ trat in der Studie von Durukan et al.¹⁸⁷ bei 205/225 (91,1 %) männlichen Patienten ein. In Vodstrcil et al.¹⁸¹ ergab sich für die Subgruppe mit Erregernachweis im Urin oder der Urethra für 136/160 (85 %) Patient*innen eine ‚labordiagnostische Abheilung‘. Die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ nach der Behandlung mit Moxifloxacin betrug in der Studie von Durukan et al.¹⁸⁷ 62/203 (30,5 %) und in der von Vodstrcil et al.¹⁸¹ 94/214 (43,9 %). Vier von 214 Patient*innen berichteten von schweren gastrointestinalen Beschwerden oder von schwerem Schwindelgefühl (dizziness).¹⁸¹ 9/247 (3,6 %) Patient*innen beendeten die Studienteilnahme aufgrund von unerwünschten Ereignissen.¹⁸¹

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und der fehlenden Werte in der Endpunkterhebung wird das Verzerrungsrisiko für alle Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.5.5 *Sequenzielle Therapie mit Azithromycin und Moxifloxacin*

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine einarmige prospektive Kohortenstudie¹⁸⁹ (N= 160, Alter: Median (Spanne), männliche Population 23 (19–55), weibliche Population 22 (20–51)) wurden Personen mit einer NGU, Cervicitis und/oder PID sowie Kontaktpersonen von infizierten Partner*innen eingeschlossen, bei denen *M. genitalium* via PCR nachgewiesen wurde. 72,3% der Gesamtpopulation war männlich. Die Prävalenz von HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Alle Studienteilnehmer*innen erhielten zunächst 1.000mg Azithromycin als Einmaldosis, p.o. Bei Personen, bei denen sich darunter keine laborchemische Abheilung einstellte, wurden zudem 400mg Moxifloxacin, p.o. für 10 Tage (n= 60) angewandt.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Endpunkte: Der Beobachtungszeitraum betrug 14 – 28 Tage nach der Anwendung von Moxifloxacin. Erhoben wurden die ‚laborchemische Abheilung‘, definiert als negatives PCR-Ergebnis des Erststrahlurin bzw. des Abstriches. Für den zweiten Therapieabschnitt wurden keine fehlenden Werte in der Endpunkterhebung berichtet.

Ergebnisse: Die Analyse wurde nicht für das Geschlecht stratifiziert. 52/60 (86,7%) Personen, die Moxifloxacin erhielten, waren männlich. 53/60 Patient*innen (88,3%) erreichten den Endpunkt ‚laborchemische Abheilung‘.

Kommentar: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren wird das Verzerrungsrisiko für beide Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.5.6 *Sequentielle Therapie mit Doxycyclin und Sitafloxacin*

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine einarmige prospektive Kohortenstudie¹⁸⁶ (N= 244, Alter: Median (IQR) 27,9 (24,5 – 33,0)) wurden *M. genitalium*-positive Patient*innen, die Kontaktpersonen waren oder Symptome einer Urethritis, Cervicitis oder Proktitis hatten, eingeschlossen. Bei 63,1 % der Patient*innen wurden die Erreger im Urin nachgewiesen. 78,7 % der Teilnehmer*innen waren männlich. Mittels PCR wurden die Erreger auf eine Makrolidresistenz getestet. 6,7 % der Gesamtpopulation waren HIV-positiv.

Interventionen: Alle Studienteilnehmer*innen erhielten zunächst zweimal täglich 100 mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Bei Vorliegen einer Makrolidresistenz erfolgte die zweimal tägliche Anwendung von 100 mg Sitafloxacin, p.o. für 7 Tage (n= 167). Die Patient*innengruppe, bei der keine Makrolidresistenz vorlag, erhielt eine Gesamtdosis von 2,5 g Azithromycin über einen Zeitraum von 4 Tagen, p.o. Sie wurden jedoch nicht in die Auswertung der Leitliniengruppe einbezogen, da die prädefinierte minimale Fallzahl nicht erreicht wurde.

Endpunkte: Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 14 – 90 Tage nach der Anwendung von Sitafloxacin. Erhoben wurden die ‚labordiagnostische Abheilung‘, definiert als negatives PCR-Ergebnis ohne Angabe des verwendeten Probenmaterials sowie die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘, erhoben in einem strukturierten Interview. Teilnehmer*innen mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die Analyse wurde nicht für das Geschlecht stratifiziert. 154 der 167 Patient*innen wiesen eine ‚labordiagnostische Abheilung‘ auf (92,2 % (95 % CI: 87,1 % – 95,8 %)). Die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ nach der Behandlung mit Sitafloxacin betrug 30/154 (19,5 %). Eine männliche Person brach die Studienteilnahme aufgrund von Hypästhesien im Gesicht und an den Extremitäten ab.

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und der fehlenden Werte in der Endpunkterhebung wird das Verzerrungsrisiko für beide Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.5.7 Sitafloxacin vs. Moxifloxacin

Studien- und Patient*innencharakteristika: An dieser Stelle werden aufgrund der ausgeprägten klinischen Homogenität der Studienpopulationen einzelne Studienarme dreier unabhängiger NRSI verglichen.^{181,186,187} Die Studiencharakteristika sind in den Kapiteln 4.2.5.3 und 4.2.5.6 beschrieben.

Interventionen: In den drei Studien^{181,186,187} beginnt die sequentielle Therapie mit 100 mg Doxycyclin, zweimal täglich p.o. für 7 Tage. Bei Vorliegen einer Makrolidresistenz erhält die Population der Studie von Read et al.¹⁸⁶ 100 mg Sitafloxacin, zweimal täglich p.o. für 7 Tage und die von Durukan et al.¹⁸⁷ sowie Vodstrcil et al.¹⁸¹ 400 mg Moxifloxacin, täglich p.o. für 7 Tage.

Endpunkte: Die Endpunkte sind in den Kapiteln 4.2.5.3 und 4.2.5.6 beschrieben.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Moxifloxacin 400 mg	Risk with Sitafloxacin 100 mg BID				
Laboratory cure	887 per 1.000	922 per 1.000 (878 to 975)	RR 1.04 (0.99 to 1.10)	688 (Three cohort studies ^{181,186,187} , each with one intervention arm included)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d}	
Number of patients with adverse events	374 per 1.000	195 per 1.000 (138 to 273)	RR 0.52 (0.37 to 0.73)	571 (Three cohort studies ^{181,186,187} , each with one intervention arm included)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. ROBINS-I appraisal: serious risk of bias

b. differences in intervention (doxycycline and moxifloxacin combined in Vodstrcil)

c. mixed localization of infection

d. mixed gender population

Ergebnisse: Während sich für die ‚labordiagnostische Abheilung‘ im Gruppenvergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis errechnete (922 vs. 887/1.000, RR 1,04 (95% KI: 0,99 – 1,10) jeweils 1 Interventionsarm aus 3 NRSI, n= 688, GRADE ++OO) war die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ in der mit Sitafloxacin behandelten Gruppe signifikant geringer als in der mit Moxifloxacin

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

behandelten (195 vs. 374/1.000, RR 0,52 (95% KI: 0,37 – 0,73) jeweils 1 Interventionsarm aus 3 NRSI, n= 571, GRADE +000). In beide Analysen wurden männliche und weibliche Personen einbezogen.

4.2.5.8 *Pristinamycin plus Doxycyclin*

Studien- und Patient*innencharakteristika: In eine einarmige prospektive Kohortenstudie¹⁷⁹ (N= 114, Alter: MSM: *Median (IQR)* 32,0 (27,4 – 37,30), heterosexuelle Männer: 27,9 (24,6 – 34,6), Frauen: 26,1 (22,6 – 28,2)) wurden *M. genitalium*-positive Patient*innen, die Kontaktpersonen waren oder Symptome einer Urethritis, Cervicitis, entzündlichen Beckenerkrankung oder Proktitis hatten, eingeschlossen. Eine stattgehabte Therapie mit Azithromycin und Moxifloxacin erbrachte keine Abheilung der Infektion. Die Prävalenz von Infektionen mit HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen. Der Erregernachweis erfolgte mittels PCR im Urin oder Abstrich.

Interventionen: Die Patient*innen erhielten entweder 1.000 mg Pristinamycin, viermal täglich, p.o. für 10 Tage, 1.000 mg Pristinamycin, zweimal täglich, p.o. für 10 Tage oder 1.000 mg Pristinamycin dreimal täglich plus 200 mg Doxycyclin, einmal täglich für 10 Tage, jeweils p.o.

Endpunkte: Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 14 – 90 Tage nach dem Start der Therapieschemata. Erhoben wurden die ‚labordiagnostische Abheilung‘, definiert als negatives PCR-Ergebnis im Urin oder Abstrich sowie die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘, die vom Studienpersonal erfasst wurden. Teilnehmer*innen mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Über die Therapieschemata hinweg zeigten 55 von 77 (71,4 %) männlichen Patienten, die zu Studienbeginn einen Erregernachweis im Urin aufwiesen, eine ‚labordiagnostische Abheilung‘. Therapiespezifische Auswertungen liegen nur geschlechts- und damit lokalisationsübergreifend vor: Pristinamycin 2 g/d: 7/9 (78%; 95% KI: 40 - 97), Pristinamycin 3 g plus Doxycycline 200 mg/d: 40/54 (74%; 95% KI: 60 - 85) und Pristinamycin 4 g/d: 38/51 (75%; 95% KI: 60 - 86). Die ‚Anzahl der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen‘ betrug in der gesamten Studienpopulation 11 von 114 (9,7 %).

Kommentare: Durch das Fehlen einer Kontrollintervention konnte keine Einschätzung der Aussagegesicherheit der Ergebnisse nach dem GRADE-Ansatz erfolgen. Aufgrund der fehlenden Korrektur für Störfaktoren und fehlender Endpunktdaten wird das Verzerrungsrisiko für beide Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ (serious) eingeschätzt.

4.2.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer *Mykoplasmen oder Ureaplasmen*

4.2.6.1 Azithromycin vs. Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine doppelt verblindete RCT¹⁸ (N= 606, ITT-Population: Alter: MW (SD) 33,7 (± 10)) untersuchte 107 männliche *U. urealyticum*-positive Patienten (mITT-Population) mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (HPF) im Urethralesekret. Eine zusätzliche Publikation¹⁵⁹ zur selben Studie untersuchte die Ergebnisse einer Gruppe mit initialem Nachweis von *U. parvum* (mITT-Population). Der Erregernachweis im Urin erfolgte für beide Pathogene mittels Kultur und NAAT. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde für die Gesamtpopulation der Studie berichtet und betrug in der Azithromycingruppe 2,4 % und in der Doxycyclingruppe 3,6%.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 1.000mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. mit der zweimal täglichen Anwendung von 100mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Beide Gruppen erhielten zudem ein Placebo.

Endpunkte: 3 Wochen nach Studieneinschluss wurden die ‚laborchemische Abheilung‘ mittels PCR des Urins sowie die klinische Abheilung evaluiert. Letzte war definiert durch weniger als 5 PMKG pro HPF und die Abwesenheit von urethralem Ausfluss, unabhängig davon, ob darüber hinaus urethrale Symptome bestanden. Für die Gruppe mit initialem *U. parvum*-Nachweis wurde nur die ‚laborchemische Abheilung‘ berichtet. Teilnehmer mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Azithromycin 1 g compared to doxycycline 100 mg BID for Ureaplasma urealyticum						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Risk with azithromycin 1 g				
Clinical cure	727 per 1.000	829 per 1.000 (676 to 1.000)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	107 (1 RCT) ¹⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Laboratory cure	691 per 1.000	753 per 1.000 (594 to 947)	RR 1.09 (0.86 to 1.37)	107 (1 RCT) ¹⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Azithromycin 1 g compared to doxycycline 100 mg BID for <i>Ureaplasma parvum</i>						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Risk with azi- thromycin 1 g				
Laboratory cure	759 per 1.000	546 per 1.000 (372 to 804)	RR 0.72 (0.49 to 1.06)	60 (1 RCT) ¹⁵⁹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Vergleich von Azithromycin mit Doxycyclin in der Gruppe, bei der initial *U. urealyticum*¹⁸ nachgewiesen wurde, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte ‚laborchemischen Abheilung‘ (753 vs. 691/1.000, RR 1,09 (95% KI: 0,86 - 1,37), 1 RCT, *n*=107, GRADE ++OO) und ‚klinische Abheilung‘ (829 vs. 727/1.000, RR 1,14 (95% KI: 0,93 - 1,39), 1 RCT, *n*=107, GRADE ++OO). In der Gruppe mit initialem *U. parvum*-Nachweis¹⁵⁹ zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die ‚laborchemische Abheilung‘ (546 vs. 759/1.000, RR 0,72 (95% KI: 0,49 - 1,06), 1 RCT, *n*=60, GRADE ++OO).

4.2.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis*

4.2.7.1 Tinidazol vs. Metronidazol

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine im Referenzlistenscreening identifizierte nicht randomisierte kontrollierte Studie¹⁸² (N=73, Alter: nicht berichtet) untersuchte *T. vaginalis*-positive männliche Patienten mit Symptomen einer Urethritis oder Prostatitis sowie symptomlose männliche Patienten, bei deren Sexualpartnerinnen eine Infektion mit *T. vaginalis* diagnostiziert wurde. Der Erregernachweis wurde im Morgen-, Erststrahl und Mittelurin sowie im Prostata- und UrethraSekret mittels Kultur geführt. Die Prävalenz von Co-Infektionen mit HIV war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 1.000mg Tinidazol mit der von 1.500mg Metronidazol, jeweils als Einzeldosis p.o.

Endpunkte: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 - 14 Tagen nach Anwendung der Therapie wurde die ‚mikrobiologische Abheilung‘ mittels Kultur erfasst. Diese war definiert als Abwesenheit von *T. vaginalis* in dem Probenmaterial, das vor Behandlungsbeginn positiv war. Zudem wurde die ‚Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Gastrointestinaltrakt‘ erhoben. Es ereigneten sich keine fehlenden Werte in der Endpunkterhebung.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with metronidazole 1.5 g	Risk with tinidazole 1 g				
Microbiological cure	1.000 per 1.000	1000 per 1.000 (950 to 1.000)	RR 1.00 (0.95 to 1.05)	73 (1 observational study) ¹⁸²	⊕○○○ Very low ^{a,b}	Mixed population: urethritis and prostatitis No differentiation via baseline characteristics possible Indirectness downgraded Inclusion still justifiable as > 50% patients with urethritis; even if all prostate specific sample materials would have been taken from different participants (34/73, 46%)
Number of patients with gastrointestinal adverse events	118 per 1.000	154 per 1.000 (47 to 500)	RR 1.31 (0.40 to 4.25)	73 (1 observational study) ¹⁸²	⊕○○○ Very low ^{a,c}	SAE were not analysed as classification of severity of adverse events was not specified or referenced. Reported information: "no serious side effects were seen"

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. ROBINS-I appraisal: serious risk of bias

b. mixed localization of infection

c. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Keine statistisch signifikanten Unterschiede errechneten sich bei dem Vergleich von Tinidazol mit Metronidazol für die Endpunkte ‚mikrobiologische Abheilung‘ (1.000 vs. 1.000/1.000, RR

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

1,00 (95% KI: 0,95 - 1,05), 1 NRSI, $n=73$; GRADE +000) sowie für die ‚Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Gastrointestinaltrakt‘ (154 vs. 118/1.000, RR 1,31 (95% KI: 0,40 - 4,25)) 1 NRSI, $n=73$; GRADE +000).

Kommentare: Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht analysiert, da die Autor*innen der Studie die Klassifikation der unerwünschten Ereignisse nicht berichteten.

4.2.8 Therapie der *idiopathischen Urethritis*

4.2.8.1 Azithromycin vs. Doxycyclin

Studien- und Patient*innencharakteristika: Eine doppelt verblindete RCT¹⁸ (N= 606, ITT-Population: Alter: MW (SD) 33,7 (±10)) untersuchte 166 männliche Patienten (mITT-Population) mit Symptomen einer Urethritis oder Nachweis von 5 oder mehr Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (HPF) im Urethralesekret, bei denen zu Studienbeginn keiner der folgenden Erreger nachgewiesen werden konnte: *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* und *T. vaginalis*. Sie wurden als Patienten mit idiopathischer Urethritis klassifiziert. Der Erregernachweis im Urin erfolgte mit Kultur und NAAT. Die Prävalenz von HIV-Infektionen wurde für die Gesamtpopulation der Studie berichtet und betrug in der Azithromycingruppe 2,4 % und in der Doxycyclingruppe 3,6 %.

Interventionen: Verglichen wurde die Anwendung von 1.000mg Azithromycin als Einzeldosis p.o. mit der zweimal täglichen Anwendung von 100mg Doxycyclin, p.o. für 7 Tage. Beide Gruppen erhielten zudem ein Placebo.

Endpunkte: 3 Wochen nach Studieneinschluss wurde die ‚klinische Abheilung‘ erfasst. Diese war definiert durch weniger als 5 PMKG/HPF und die Abwesenheit von urethralem Ausfluss, unabhängig davon, ob darüber hinaus urethrale Symptome bestanden. Teilnehmer mit fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with doxycycline 100 mg BID	Risk with azi- thromycin 1 g				
Clinical cure	859 per 1.000	790 per 1.000 (687 to 910)	RR 0.92 (0.80 to 1.06)	166 (1 RCT) ¹⁸	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

a. RoB-2 appraisal: high risk of bias

b. confidence interval includes at least one of the minimally relevant differences (defined as 0.80 and 1.25 for dichotomous outcomes)

Ergebnisse: Für den Vergleich von Azithromycin (64/81) mit Doxycyclin (73/85) errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes ‚klinische Abheilung‘ (790 vs. 859/1000, RR 0,92 (95% KI: 0,80 – 1,06), 1 RCT, n=166, GRADE ++OO).

4.3 Diskussion

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -aufarbeitung wurden zahlreiche Studien identifiziert, die relevante Daten für die hier zu beantwortenden therapeutischen Leitlinienfragen lieferten. Für nahezu alle relevanten Teilaspekte konnten relevante Daten identifiziert werden. Basierend auf einer systematischen Beurteilung des Verzerrungsrisikos, der Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien sowie der Präzision und Direktheit der berechneten Effektschätzer wurde das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer bewertet. Die meisten Effektschätzer wurden mit einem moderaten oder niedrigen Vertrauen bewertet. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlichen Effektschätzer teilweise deutlich von den berechneten Effektschätzern abweichen.

Es zeigten sich in Abhängigkeit vom Erregernachweis erheblich voneinander abweichende Situationen in Hinblick auf die Verfügbarkeit von Daten aus hochwertigen Studien. Während etwa zur Behandlung von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* multiple randomisierte kontrollierte Studien verfügbar waren, wurden zur Behandlung urethraler Infektionen mit *Mykoplasma genitalium* ausschließlich Kohortenstudien, überwiegend ohne direkte Vergleichsgruppe, identifiziert. Die unterschiedliche Studienlage spiegelt sich sowohl in den jeweiligen GRADE-Bewertungen der Effektschätzer als auch in den Empfehlungsstärken der auf Basis der systematischen Reviews ausgesprochenen Empfehlungen.

Die wichtigsten Gründe für eine sehr geringe bis moderate GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer waren:

- Insbesondere für bestimmte Erreger (*M. genitalium*, *T. vaginalis*) oftmals nur Beobachtungsstudien, keine randomisierte Gruppenzuteilung
- Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien: bei randomisierten kontrollierten Studien Bewertung des Risikos für Verzerrung als hoch aus diversen Gründen; bei nicht-randomisierten Kohortenstudien meist als hoch eingeschätztes Risiko für Confounding und weitere Aspekte
- Impräzision: meist nur eine beitragende Studie, oft mit geringer Studiengröße für Vergleiche von Interventionen, breite 95%-Konfidenzintervalle

Aufgrund des Mangels an mehreren Studien, die für einen Vergleich von Interventionen metaanalysiert werden konnten, ließ sich eine Heterogenität der Studienergebnisse in der Regel nicht beurteilen und diente daher nur selten der Abstufung des Vertrauens in die Effektschätzer.

Ein besonderer Bedarf für weitere Forschung und/oder die Entwicklung neuer antimikrobieller Interventionen ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe insbesondere für die folgenden bakteriellen Erreger der Urethritis:

- *Neisseria gonorrhoeae* (problematische Resistenzlage)

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

- *Mykoplasma genitalium* (unzureichende Datenlage in Hinblick auf bestehende Behandlungsmöglichkeiten und problematische Resistenzlage)
- *Trichomonas vaginalis* (unzureichende Datenlage)

Ein besonderer Bedarf für weitere Forschung besteht darüber hinaus für die Behandlung der folgenden Patienten*kollektive:

- Kinder und Jugendliche mit Urethritis
- Trans Männer mit Neophallus/Neopenis und Erregernachweis

5 Referenzen

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Accessed 03.09.2019, <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
3. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):401-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* Dec 2010;63(12):1308-1311. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.001
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj-Brit Med J.* Sep 21 2017;358doi:10.1136/bmj.j4008
6. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj-Brit Med J.* Aug 28 2019;366doi:10.1136/bmj.l4898
7. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* Oct 12 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
8. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* Oct 18 2011;155(8):529-36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
9. Hoy D, Brooks P, Woolf A, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* Sep 2012;65(9):934-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.11.014
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Accessed 27.11.2020, www.training.cochrane.org/handbook
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* Apr 2011;64(4):407-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1283-93. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1294-302. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1303-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
15. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1277-82. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
16. Buder S. [Urethritis-spectrum of pathogens, diagnostics and treatment]. *Dermatologie (Heidelb).* Oct 17 2023;Urethritis – Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie. doi:10.1007/s00105-023-05230-6
17. Young A, Toncar A, Wray AA. Urethritis. *StatPearls.* StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
18. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* Apr 2013;56(7):934-42. doi:10.1093/cid/cis1022
19. Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Mar 2013;11(3):241-9. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.08044.x>

20. Agacifidan A, Moncada J, Aydin D, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men With urethritis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. Nov 2001;28(11):630-2.
21. Anagrus C, Lore B, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. Dec 2005;81(6):458-62.
22. Andersson N, Allard A, Lidgren Y, Boman J, Nylander E. Are Urogenital Symptoms Caused by Sexually Transmitted Infections and Colonizing Bacteria? *J Low Genit Tract Dis*. Jul 01 2021;25(3):232-235. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000608>
23. Annan NT, Sullivan AK, Nori A, et al. Rectal chlamydia--a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men. Multicenter Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2009;85(3):176-9. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.031773>
24. Arnot DJ, Manavi K, McMillan A. Characteristics of younger and older men with urethral chlamydial infection. *Int J STD AIDS*. Aug 2006;17(8):535-8.
25. Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alos JI. Mycoplasma genitalium in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Mar 2018;36(3):169-171. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.006>
26. Ayinde O, Ross JDC. Time to resolution of genital symptoms for uncomplicated gonorrhoea: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect*. Aug 2021;97(5):368-374. doi:10.1136/sextrans-2020-054626
27. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Halvorsen TF, Thomassen T, Stovold G, Nordbo SA. Chlamydia trachomatis among young Norwegian men: sexual behavior and genitourinary symptoms. Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. Apr 2007;34(4):245-9.
28. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Lleo Fernandez M, Girolomoni G. Clinical profile and co-infections of urethritis in males. *Ital J Dermatol Venerol*. 12 2021;156(6):681-685. doi:<https://dx.doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06773-5>
29. Benn PD, Rooney G, Carder C, et al. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection and the sexual behaviour of men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. Apr 2007;83(2):106-12.
30. Berntsson M, Löwhagen GB, Bergström T, et al. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. *Int J STD AIDS*. Mar 2010;21(3):191-4. doi:10.1258/ijsa.2009.009262
31. Björnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis--a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS*. May 2000;11(5):292-6. doi:10.1177/095646240001100504
32. Bosnjak Z, Dzijan S, Pavlinic D, et al. Distribution of Chlamydia trachomatis serotypes in clinical urogenital samples from north-eastern Croatia. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Curr Microbiol*. Jun 2012;64(6):552-60. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00284-012-0106-7>
33. Braam JF, van Dam AP, Bruisten SM, et al. Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment. *Sex Transm Dis*. May 1 2022;49(5):360-367. doi:10.1097/OLQ.0000000000001591
34. Carne CA, Gibbs J, Delaney A, et al. Prevalence, clinical features and quantification of genital non-viral infections. *Int J STD AIDS*. Apr 2013;24(4):273-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462412472306>
35. Chra P, Papaparaskevas J, Papadogeorgaki E, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and other sexually-transmitted pathogens among high-risk individuals in Greece. *Germs*. Mar 2018;8(1):12-20. doi:<https://dx.doi.org/10.18683/germs.2018.1128>
36. Coble BI, Nordahl-Akesson E, Vinnerberg A, Kihlstrom E. Urine-based testing for Chlamydia trachomatis using polymerase chain reaction, leucocyte esterase and urethral and cervical smears. *Scand J Clin Lab Invest*. June 2006;66(4):269-278. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/00365510600608266>
37. Cox C, McKenna JP, Watt AP, Coyle PV. Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary

medicine setting. *Int J STD AIDS*. 09 2016;27(10):861-7.

doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462415597620>

38. de Vrieze NHN, Versteeg B, Bruisten SM, van Rooijen MS, van der Helm JJ, de Vries HJC. Low Prevalence of Urethral Lymphogranuloma Venereum Infections Among Men Who Have Sex With Men: A Prospective Observational Study, Sexually Transmitted Infection Clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Observational Study. Sex Transm Dis*. 09 2017;44(9):547-550.

doi:<https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000657>

39. Deak J, Nagy E. The role of Chlamydia trachomatis in asymptomatic and symptomatic urogenital infections. *Adv Exp Med Biol*. 2000;485:345-50.

40. Desdorf R, Andersen NM, Chen M. Mycoplasma genitalium prevalence and macrolide resistance-associated mutations and coinfection with Chlamydia trachomatis in Southern Jutland, Denmark. *APMIS*. Dec 2021;129(12):706-710. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/apm.13174>

41. Deza G, Martin-Ezquerro G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect*. Feb 2016;92(1):29-31.

doi:10.1136/sextrans-2015-052135

42. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. May 2009;28(5):523-6. doi:10.1007/s10096-008-0650-z

43. Esen B, Gozalan A, Sevindi DF, et al. Ureaplasma urealyticum: Presence among Sexually Transmitted Diseases. *Jpn J Infect Dis*. Jan 24 2017;70(1):75-79.

doi:<https://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.258>

44. Frej-Madrzak M, Teryks-Wolyniec D, Jama-Kmiecik A, Sarowska J, Choroszy-Krol I. Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections--Preliminary Report. *Adv*. May-Jun 2015;24(3):441-5.

doi:<https://dx.doi.org/10.17219/acem/43719>

45. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study. *Acta Derm Venereol*. Jun 15 2016;96(5):689-94. doi:10.2340/00015555-2314

46. Gambini D, Decleva I, Lupica L, Ghislanzoni M, Cusini M, Alessi E. Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis*. Apr 2000;27(4):226-9.

47. Goldenberger D, Dutly F, Gebhardt M. Analysis of 721 Chlamydia trachomatis-positive urogenital specimens from men and women using lymphogranuloma venereum L2-specific real-time PCR assay. Validation Study. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. Oct 18 2006;11(10):E061018.4.

48. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, Rosenberg S, Dan M. Prevalence of Mycoplasma genitalium in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *Int J STD AIDS*. Feb 2017;28(2):127-132. doi:10.1177/0956462416630675

49. Guschin A, Ryzhikh P, Rummyantseva T, Gomberg M, Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis*. Feb 3 2015;15:40.

doi:10.1186/s12879-015-0781-7

50. Harding-Esch EM, Fuller SS, Chow SC, et al. Diagnostic accuracy of a prototype rapid chlamydia and gonorrhoea recombinase polymerase amplification assay: a multicentre cross-sectional preclinical evaluation. Multicenter Study. *Clin Microbiol Infect*. Mar 2019;25(3):380.e1-380.e7. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.003>

51. Harding-Esch EM, Nori AV, Hegazi A, et al. Impact of deploying multiple point-of-care tests with a 'sample first' approach on a sexual health clinical care pathway. A service evaluation. *Sex Transm Infect*. 09 2017;93(6):424-429. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2016-052988>

52. Harindra V, Tobin JM, Underhill G. Opportunistic chlamydia screening; should positive patients be screened for co-infections? Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J STD AIDS*. Dec 2002;13(12):821-5.

53. Hetem DJ, Kuizenga Wessel S, Bruisten SM, et al. High prevalence and resistance rates of *Mycoplasma genitalium* among patients visiting two sexually transmitted infection clinics in the Netherlands. *Int J STD AIDS*. 08 2021;32(9):837-844. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462421999287>
54. Hilmarsdottir I, Arnardottir EM, Johannesdottir ER, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and Antibiotic Resistance-Associated Mutations in Patients at a Sexually Transmitted Infection Clinic in Iceland, and Comparison of the S-DiaMGTV and Aptima *Mycoplasma genitalium* Assays for Diagnosis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol*. 08 24 2020;58(9):24. doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.01084-20>
55. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2001;32(7):995-1003. doi:10.1086/319594
56. Horner PJ, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? *Int J STD AIDS*. October 2002;13(10):667-673. doi:<https://dx.doi.org/10.1258/095646202760326408>
57. Hovhannisyan G, von Schoen-Angerer T, Babayan K, Fenichiu O, Gaboulaud V. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains in three regions of Armenia. Multicenter Study. *Sex Transm Dis*. Sep 2007;34(9):686-8.
58. Iwuji CC, Reeves I, Nambiar K, Richardson D. Diagnostic utility of urethral smears in predicting urethral chlamydia in HIV-infected men. *Int J STD AIDS*. Nov 2008;19(11):741-3. doi:<https://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2008.008118>
59. Johannisson G, Enström Y, Löwhagen GB, et al. Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS*. May 2000;11(5):324-6. doi:10.1177/095646240001100508
60. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J STD AIDS*. Jul 2000;11(7):435-9.
61. Khatib N, Bradbury C, Chalker V, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS*. May 2015;26(6):388-92. doi:10.1177/0956462414539464
62. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis*. Feb 2004;57(1):17-20.
63. Koedijk FD, van Bergen JE, Dukers-Muijers NH, et al. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS*. Sep 2012;23(9):626-31. doi:<https://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2012.011378>
64. Lallemand A, Bremer V, Jansen K, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women, heterosexual men and MSM visiting HIV counselling institutions in North Rhine-Westphalia, Germany - should *Chlamydia* testing be scaled up? *BMC Infect Dis*. Oct 26 2016;16(1):610.
65. Leung A, Eastick K, Haddon LE, Horn CK, Ahuja D, Horner PJ. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic urethritis. *Int J STD AIDS*. May 2006;17(5):285-8.
66. Libois A, Hallin M, Crucitti T, Delforge M, De Wit S. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in men with urethritis in a large public hospital in Brussels, Belgium: An observational, cross-sectional study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2018;13(4):e0196217. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196217>
67. Marangoni A, Foschi C, Nardini P, et al. *Chlamydia trachomatis* serovar distribution and other sexually transmitted coinfections in subjects attending an STD outpatients clinic in Italy. *New Microbiol*. Apr 2012;35(2):215-9.
68. Markos AR. The incidence of sexually related conditions in asymptomatic versus symptomatic patients. *Int J STD AIDS*. Sep 2007;18(9):610-2.

69. Martin-Saco G, Tristancho A, Arias A, Ferrer I, Milagro A, Garcia-Lechuz JM. Mycoplasma genitalium and sexually transmitted infections: evidences and figures in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. Feb 2022;35(1):76-79. doi:<https://dx.doi.org/10.37201/reg/091.2021>
70. McMillan A, Manavi K, Young H. Concurrent gonococcal and chlamydial infections among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS*. May 2005;16(5):357-61.
71. Mensforth S, Thorley N, Radcliffe K. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. *Int J STD AIDS*. Feb 2018;29(2):157-163. doi:10.1177/0956462417721062
72. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. *Sex Transm Infect*. Feb 2009;85(1):15-8. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.032730>
73. Mulligan V, Lynagh Y, Clarke S, Unemo M, Crowley B. Prevalence, Macrolide Resistance, and Fluoroquinolone Resistance in Mycoplasma genitalium in Men Who Have Sex With Men Attending an Sexually Transmitted Disease Clinic in Dublin, Ireland in 2017-2018. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. 04 2019;46(4):e35-e37. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000940>
74. Ng A, Ross JD. Trichomonas vaginalis infection: How significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? *Int J STD AIDS*. Jan 2016;27(1):63-5. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462415571372>
75. Nolskog P, Backhaus E, Nasic S, Enroth H. STI with Mycoplasma genitalium-more common than Chlamydia trachomatis in patients attending youth clinics in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Jan 2019;38(1):81-86. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3395-3>
76. Orellana MA, Gomez-Lus ML, Lora D. Sensitivity of Gram stain in the diagnosis of urethritis in men. Evaluation Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2012;88(4):284-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2011-050150>
77. Ouzounova-Raykova V, Jordanov D, El-Tibi M, Mitov I. Gonococcal infection in symptomatic and asymptomatic persons seeking medical clinics in Sofia--a 3-year study 2008-2010. *APMIS*. Dec 2011;119(12):864-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02769.x>
78. Ovens KJ, Reynolds-Wright JJ, Cross ELA, Rickwood L, Hassan-Ibrahim MO, Soni S. High rates of treatment failure for Mycoplasma genitalium among men and women attending a sexual health clinic. *BMJ sex*. 04 2020;46(2):132-138. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/bmjsex-2019-200384>
79. Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, Pitiriga V, Katsambas A, Tsakris A. Chlamydia trachomatis serovar distribution and Neisseria gonorrhoeae coinfection in male patients with urethritis in Greece. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol*. Jun 2010;48(6):2231-4. doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00586-10>
80. Peters RPH, Verweij SP, Nijsten N, et al. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis*. 26 Jul 2011;11 (no pagination)203. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-203>
81. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis*. Mar 2014;58(5):631-7. PMC3922211. doi:10.1093/cid/cit752
82. Povlsen K, Bjørnelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of Ureaplasma urealyticum biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Feb 2002;21(2):97-101. doi:10.1007/s10096-001-0665-1
83. Reinton N, Moi H, Olsen AO, et al. Anatomic distribution of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium infections in men who have sex with men. *Sexual Health*. Jul 2013;10(3):199-203. doi:<https://dx.doi.org/10.1071/SH12092>
84. Salado-Rasmussen K, Tolstrup J, Sedeh FB, Larsen HK, Unemo M, Jensen JS. Clinical Importance of Superior Sensitivity of the Aptima TMA-Based Assays for Mycoplasma genitalium

Detection. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Microbiol.* 04 20 2022;60(4):e0236921. doi:<https://dx.doi.org/10.1128/jcm.02369-21>

85. Sarier M. Prevalence of polymicrobial infection in urethritis. *Journal of Urological Surgery.* 2019;6(3):180-183. doi:<https://dx.doi.org/10.4274/jus.galenos.2019.2405>

86. Shiely F, Hayes K, Horgan M. Comparison of risk factors for prevalent sexually transmitted infections based on attendees at two genitourinary medicine clinics in Ireland. *Comparative Study. Int J STD AIDS.* Jan 2014;25(1):29-39. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462413491732>

87. Shipitsyna E, Guschin A, Maximova A, et al. Comparison of microscopy, culture and in-house PCR and NASBA assays for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia. *APMIS.* Feb 2008;116(2):133-8. doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00929.x

88. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Hjelmevoll S, et al. Evaluation of six nucleic acid amplification tests used for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia compared with an international strictly validated real-time *porA* pseudogene polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* November 2009;23(11):1246-1253. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03290.x>

89. Skerk V, Markovinovic L, Zekan S, et al. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis - differences in therapeutic approach - Croatian experience. *Research Support, Non-U.S. Gov't. J Chemother.* Feb 2009;21(1):63-7.

90. Spiller OB, Rees CL, Morris DJ, Davies RL, Jones LC. *Mycoplasma genitalium* prevalence in Welsh sexual health patients: Low antimicrobial resistance markers and no association of symptoms to bacterial load. *Microb Pathog.* Feb 2020;139:103872. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103872>

91. Srugo I, Steinberg J, Madeb R, et al. Agents of non-gonococcal urethritis in males attending an Israeli clinic for sexually transmitted diseases. *Isr Med Assoc J.* 01 Jan 2003;5(1):24-27.

92. Strauss M, Colodner R, Sagas D, Adawi A, Edelstein H, Chazan B. Detection of *Ureaplasma* Species by a Semi-Quantitative PCR Test in Urine Samples: Can It Predict Clinical Significance? *Israel Medical Association Journal: Imaj.* Jan 2018;20(1):9-13.

93. Tait IA, Hart CA. *Chlamydia trachomatis* in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners: routine testing by polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect.* Aug 2002;78(4):286-8.

94. Taylor-Robinson D, Renton A, Jensen JS, et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD AIDS.* Apr 2009;20(4):234-7. doi:10.1258/ijsa.2008.008298

95. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis.* Feb 2018;50(2):133-139. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1366044>

96. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Profile of sexually transmitted infections causing urethritis and a related inflammatory reaction in urine among heterosexual males: A flow-cytometry study. *Research Support, Non-U.S. Gov't. PLoS ONE [Electronic Resource].* 2020;15(12):e0242227. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242227>

97. Underhill G, Hewitt G, McLean L, Randall S, Tobin J, Harindra V. Who has chlamydia? The prevalence of genital tract *Chlamydia trachomatis* within Portsmouth and South East Hampshire, UK. *Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't. J Fam Plann Reprod Health Care.* Jan 2003;29(1):17-20.

98. van der Veer C, van Rooijen MS, Himschoot M, de Vries HJ, Bruisten SM. *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium*: age-specific prevalence and disease burden in men attending a sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Research Support, Non-U.S. Gov't. Sex Transm Infect.* Feb 2016;92(1):83-5. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2015-052118>

99. van Liere GA, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. *Research Support, Non-U.S. Gov't. Sex Transm Infect.* Feb 2014;90(1):58-60. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051248>

100. Varela JA, Otero L, Garcia MJ, et al. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. Multicenter Study. *Sex Transm Dis.* Apr 2003;30(4):280-3.
101. Vives A, Cosentino M, Bassas L, Alonso C, Millan F. Epidemiological, clinical and laboratory differences between male urethral infections due to *Haemophilus* spp. and those due to *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum*: A descriptive study. *Arch Ital Urol Androl.* Dec 21 2021;93(4):468-474.
doi:<https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2021.4.468>
102. Wheeler HL, Skinner CJ, Khunda A, Aitken C, Perpanthan D, Staite E. Molecular testing (strand displacement assay) for identification of urethral gonorrhoea in men: can it replace culture as the gold standard? *Int J STD AIDS.* Jun 2005;16(6):430-2.
103. Yuguero Torres O, Fernandez J, Justribo E, Gonzalez E, Vena A. Impact of the SARS-COV-2 Pandemic Lockdown on Sexually Transmitted Urethritis in a Spanish Health Region. *Cureus.* Oct 2021;13(10):e18921. doi:<https://dx.doi.org/10.7759/cureus.18921>
104. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
105. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. *Int J STD AIDS.* Jul 2000;11(7):435-9.
doi:10.1258/0956462001916209
106. Wetmore CM, Manhart LE, Golden MR. Idiopathic urethritis in young men in the United States: prevalence and comparison to infections with known sexually transmitted pathogens. *J Adolesc Health.* Nov 2009;45(5):463-72. doi:10.1016/j.jadohealth.2009.06.024
107. Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, et al. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis. *mBio.* Oct 26 2022;13(5):e0221322. doi:10.1128/mbio.02213-22
108. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, et al. Urethral Microbiota in Men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* With Nongonococcal Urethritis. *Clin Infect Dis.* Oct 5 2021;73(7):e1684-e1693. doi:10.1093/cid/ciaa1123
109. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, et al. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201380.
doi:10.1371/journal.pone.0201380
110. Manhart LE, Khosropour CM, Liu C, et al. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of *Leptotrichia/Sneathia* spp. with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* Dec 2013;40(12):944-9. doi:10.1097/olq.0000000000000054
111. Jordan SJ, Toh E, Williams JA, et al. Aetiology and prevalence of mixed-infections and mono-infections in non-gonococcal urethritis in men: a case-control study. *Sex Transm Infect.* Jun 2020;96(4):306-311. doi:10.1136/sextrans-2019-054121
112. Wang QY, Zheng LQ, Li RH, Zheng Y, Chen X, Li Q. Clinician-collected urethra swab: A good alternative sample type using cobas 4800 system for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men. *J Clin Lab Anal.* Sep 2020;34(9):e23331. doi:10.1002/jcla.23331
113. Harryman L, Scofield S, Macleod J, et al. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Feb 2012;88(1):27-31. doi:10.1136/sextrans-2011-050075
114. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2002;35(10):1167-73. doi:10.1086/343829
115. Tanaka M, Nakayama H, Sagiyama K, et al. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of *Chlamydia trachomatis* in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. *J Clin Pathol.* May 2000;53(5):350-4.
doi:10.1136/jcp.53.5.350

116. Gaydos CA, Manhart LE, Taylor SN, et al. Molecular Testing for Mycoplasma genitalium in the United States: Results from the AMES Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* Nov 2019;57(11)doi:10.1128/JCM.01125-19
117. Geisler WM, Yu S, Hook EW, 3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis.* Oct 2005;32(10):630-4. doi:10.1097/01.olq.0000175390.45315.a1
118. Van Der Pol B, Taylor SN, Lebar W, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec TM Neisseria gonorrhoeae Qx amplified DNA assay on the BD Viper TM system with XTR TM technology. *Sex Transm Dis.* 2012;39(2):147-53. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182372fd8>
119. Taylor SN, Van Der Pol B, Lillis R, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec Chlamydia trachomatis Qx amplified DNA assay on the BD Viper system with XTR technology. *Sex Transm Dis.* Jul 2011;38(7):603-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31820a94d2
120. Renton A, Filatova E, Ison C, et al. Performance of direct fluorescent antibody tests for routine diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russian sexually transmitted disease clinics. *Int J STD AIDS.* Dec 2008;19(12):851-5. doi:10.1258/ijsa.2008.008149
121. Leslie DE, Azzato F, Ryan N, Fyfe J. An assessment of the Roche Amplicor Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae multiplex PCR assay in routine diagnostic use on a variety of specimen types. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2003;27(3):373-9.
122. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother.* Oct 2006;12(5):283-6. doi:10.1007/s10156-006-0466-7
123. Ho MK, Lo JY, Lo AC, Cheng FK, Chan FK. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. *Sex Transm Infect.* Sep 2009;85(5):322-5. doi:10.1136/sti.2008.035220
124. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Agne-Stadling I, et al. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2009;23(3):268-76. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03038.x
125. Chernesky MA, Martin DH, Hook EW, et al. Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine and urethral swabs. *J Clin Microbiol.* Jan 2005;43(1):127-31. doi:10.1128/JCM.43.1.127-131.2005
126. Ferrero DV, Meyers HN, Ferrero GM, Schultz DE. Self-collected glans/meatal 'dry' swab specimen and NAAT technology detects Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae - implications for public policy changes. *Int J STD AIDS.* Sep 2017;28(10):985-990. doi:10.1177/0956462416684693
127. Martin DH, Cammarata C, Van Der Pol B, et al. Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for Neisseria gonorrhoeae. *J Clin Microbiol.* Oct 2000;38(10):3544-9. doi:10.1128/JCM.38.10.3544-3549.2000
128. Bharara T, Bhalla P. Study of gonococcal and chlamydial urethritis: Old culprits with a new story. *J Family Med Prim Care.* Sep 2022;11(9):5551-5555. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_10_21
129. Bhalla P, Baveja UK, Chawla R, et al. Simultaneous detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis by PCR in genitourinary specimens from men and women attending an STD clinic. *J Commun Dis.* Mar 2007;39(1):1-6.
130. Taylor SN, Liesenfeld O, Lillis RA, et al. Evaluation of the Roche cobas(R) CT/NG test for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine. *Sex Transm Dis.* Jul 2012;39(7):543-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824e26ff
131. Van Der Pol B, Quinn TC, Gaydos CA, et al. Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol.* Mar 2000;38(3):1105-12. doi:10.1128/JCM.38.3.1105-1112.2000
132. Morency P, Dubois MJ, Gresenguet G, et al. Aetiology of urethral discharge in Bangui, Central African Republic. *Sex Transm Infect.* Apr 2001;77(2):125-9. doi:10.1136/sti.77.2.125

133. Magooa MP, Muller EE, Gumede L, Lewis DA. Determination of *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility to ciprofloxacin in clinical specimens from men using a real-time PCR assay. *Int J Antimicrob Agents*. Jul 2013;42(1):63-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.026
134. Wood GE, Jensen NL, Astete S, et al. Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. *Mycoplasma genitalium* Strains and Their Association with Treatment Outcomes. *J Clin Microbiol*. Oct 19 2021;59(11):e0081921. doi:10.1128/JCM.00819-21
135. Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, et al. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral *Mycoplasma genitalium*: Impact on Treatment Outcome and Resistance. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2017;64(3):250-256. doi:10.1093/cid/ciw719
136. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis. *Clin Infect Dis*. Mar 18 2020;doi:10.1093/cid/ciaa293
137. Sanchez NO, Perez NF, Martinez SB. Evaluation of the *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistant assay for the simultaneous identification and direct detection of ciprofloxacin susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Dec 2022;104(4):115798. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2022.115798
138. Aravinda A, Sood S, Chaudhry R, Kapil A, Sharma PK, Gupta S. A pilot study to determine *Neisseria gonorrhoeae*-*Chlamydia trachomatis* coinfection rates in symptomatic patients attending STI Clinics, New Delhi, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(3):367-371. doi:https://dx.doi.org/10.25259/IJDVL_21_19
139. Chandeying V, Skov S, Tabrizi SN, Kemapunmanus M, Garland S. Can a two-glass urine test or leucocyte esterase test of first-void urine improve syndromic management of male urethritis in southern Thailand? *Int J STD AIDS*. Apr 2000;11(4):235-40. doi:10.1258/0956462001915769
140. Van Der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, et al. Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. *J Clin Microbiol*. Mar 2001;39(3):1008-16. doi:10.1128/JCM.39.3.1008-1016.2001
141. Jahan F, Shamsuzzaman SM, Akter S. Diagnosis of common bacterial causes of urethritis in men by Gram stain, culture and multiplex PCR. *Malays J Pathol*. Dec 2014;36(3):175-80.
142. Hananta IPY, van Dam AP, Bruisten SM, van der Loeff MFS, Soebono H, Christiaan de Vries HJ. Value of light microscopy to diagnose urogenital gonorrhoea: a diagnostic test study in Indonesian clinic-based and outreach sexually transmitted infections services. *BMJ Open*. Aug 11 2017;7(8):e016202. doi:10.1136/bmjopen-2017-016202
143. Grillo-Ardila CF, Torres M, Gaitán HG. Rapid point of care test for detecting urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in nonpregnant women and men at reproductive age. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 29 2020;1(1):Cd011708. doi:10.1002/14651858.CD011708.pub2
144. Cantor A, Dana T, Griffin JC, et al. Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326(10):957-966. doi:<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.10577>
145. Zhou Y, Jiang TT, Li J, Yin YP, Chen XS. Performance of point-of-care tests for the detection of *chlamydia trachomatis* infections: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100961. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100961>
146. Robert Koch-Institut. Gonokokken-Resistenzsurveillance (Go-Surv-AMR). Accessed 18.12.2023, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET_inhalt.html
147. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Glob Antimicrob Re*. Sep 2019;18:118-121. doi:10.1016/j.jgar.2019.06.015
148. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. Jul 23 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1
149. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane*

Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Accessed 24.04.2024, <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>

150. Allgemeine Methoden: Version 7.0 / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Accessed 29.04.2024, https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf

151. Chen MY, McNulty A, Avery A, et al. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(8):833-842. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2819%2930116-1>

152. de Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, et al. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomycin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(5):706-717. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2821%2900625-3>

153. Hook E, Golden M, Taylor S, et al. Efficacy and safety of single dose oral delafloxacin compared with intramuscular ceftriaxone for uncomplicated gonorrhoea treatment: an open-label, non-inferiority, Phase 3, multicenter, randomized study. 2019. doi:10.1097/OLQ.0000000000000971 <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02119645/full>

154. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Clin Infect Dis*. Oct 15 2014;59(8):1083-91. doi:10.1093/cid/ciu521

155. Ito S, Yasuda M, Hatazaki K, et al. Microbiological efficacy and tolerability of a single-dose regimen of 1 g of ceftriaxone in men with gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2559-62. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw180>

156. Matoga M, Chen JS, Krysiak R, et al. Gentamicin Susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment Outcomes for Urogenital Gonorrhoea After 25 Years of Sustained Gentamicin Use in Malawi. *Sex Transm Dis*. 2022;49(4):251-256. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001580>

157. Geisler W, Uniyal A, Lee J, et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. 2015;373(26):2512-2521. doi:10.1056/NEJMoa1502599

158. Price M, Zimba D, Hoffman I, et al. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: a randomized clinical trial. 2003;30(6):516-522. doi:10.1097/00007435-200306000-00009 <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00438004/full>

159. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2015;91(5):308-313. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051859>

160. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens - A randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):163-170. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq074>

161. Stamm WE, Batteiger BE, McCormack WM, Totten PA, Sternlicht A, Kivel NM. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis*. 2007;34(8):545-552. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/01.olq.0000253348.44308.8c>

162. Björnelius E, Anagrus C, Bojs G, et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. 2008;84(1):72-76. doi:10.1136/sti.2007.027375

163. Moodley P, Pillay C, Nzimande G, Coovadia Y, Sturm A. Lower dose of ciprofloxacin is adequate for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* in KwaZulu Natal, South Africa. 2002;20(4):248-252. doi:10.1016/s0924-8579(02)00195-4 <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00410624/full>

164. Shams ur R, Khan A, Amanullah, Akhter K. Clinical efficacy of the various drugs used in the treatment of gonorrhoeae. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2009;21(4):28-30.
165. Taylor S, Marrazzo J, Batteiger B, et al. Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhea. 2018;379(19):1835-1845. doi:10.1056/NEJMoa1706988
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01655492/full>
166. Ross J, Harding J, Duley L, et al. Gentamicin as an alternative to ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the G-TOG non-inferiority RCT. 2019;23(20):1-104. doi:10.3310/hta23200
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01963161/full>
167. Ross J, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. 2019;393(10190):2511-2520. doi:10.1016/S0140-6736(18)32817-4
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01941719/full>
168. Stoner B, Douglas J, Martin D, et al. Single-dose gatifloxacin compared with ofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea: a randomized, double-blind, multicenter trial. 2001;28(3):136-142. doi:10.1097/00007435-200103000-00003
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00347071/full>
169. Yuan Z, He C, Yan S, Ke Y, Tang W. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):507-12. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.031>
170. Taylor S, Morris D, Avery A, et al. Gepotidacin for the Treatment of Uncomplicated Urogenital Gonorrhea: a Phase 2, Randomized, Dose-Ranging, Single-Oral Dose Evaluation. 2018;67(4):504-512. doi:10.1093/cid/ciy145
171. Maeda SI, Tamaki M, Kojima K, et al. Association of Mycoplasma genitalium persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2001;28(8):472-6.
172. Takahashi S, Ichihara K, Hashimoto J, et al. Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2011;17(3):392-6. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10156-010-0192-z>
173. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2013;19(5):941-5. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10156-013-0620-y>
174. Takahashi S, Kiyota H, Ito S, et al. Clinical Efficacy of a Single Two Gram Dose of Azithromycin Extended Release for Male Patients with Urethritis. *Antibiotics (Basel)*. Apr 2014;3(2):109-20. doi:10.3390/antibiotics3020109
175. Ito S, Yasuda M, Seike K, et al. Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2012;18(3):414-8. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0392-9>
176. Nilsen A, Halsos A, Johansen A, et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med*. Oct 1992;68(5):325-7. doi:10.1136/sti.68.5.325
177. Nilsen E, Aasterod M, Hustad PS, Olsen AO. Mecillinam against genital Chlamydia trachomatis infection: A small-scale proof-of-concept study shows a low cure rate. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(8):2270-2272. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw134>
178. Shao L, You C, Cao J, Jiang Y, Liu Y, Liu Q. 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*. Jul 2020;96:121-127. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.015
179. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, et al. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Infection. *Emerg Infect Dis*. Feb 2018;24(2):328-335. doi:10.3201/eid2402.170902
180. Swanston WH, Prabhakar P, Barrow L, Mahabir BS, Furlonge C. Single dose (direct observed) azithromycin therapy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in STD clinic attenders with genital discharge in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J*. 2001;50(3):198-202.

181. Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, et al. Combination Therapy for *Mycoplasma genitalium*, and New Insights Into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure. *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):813-823. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1058>
182. Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with *Trichomonas vaginalis* in men. *Br J Vener Dis*. Apr 1978;54(2):81-3. doi:10.1136/sti.54.2.81
183. Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200mg cefixime at a 6-h interval. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2003;9(1):35-39. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10156-002-0204-8>
184. Pickering JM, Whitworth JAG, Hughes P, et al. Aetiology of sexually transmitted infections and response to syndromic treatment in southwest Uganda. *Sex Transm Infect*. 2005;81(6):488-493. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sti.2004.013276>
185. Yasuda M, Ito S, Kido A, et al. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3116-8. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dku221>
186. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy477>
187. Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection: Efficacy and Tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1461-1468. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1031>
188. Nguyen PTT, Pham HV, Van DH, Pham LV, Nguyen HT, Nguyen HV. Randomized controlled trial of the relative efficacy of high-dose intravenous ceftriaxone and oral cefixime combined with doxycycline for the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* co-infection. *BMC Infect Dis*. Jul 9 2022;22(1):607. doi:10.1186/s12879-022-07595-w
189. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1228-36. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1162>
190. Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:185-92. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.185
191. Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single-dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:177-83. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.177
192. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med*. Sep 24 1992;327(13):921-5. doi:10.1056/nejm199209243271304
193. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. *JAMA*. Aug 16 1995;274(7):545-9.
194. Steingrímsson O, Olafsson JH, Thórarinnsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhoea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis*. Jan-Feb 1994;21(1):43-6. doi:10.1097/00007435-199401000-00009
195. Paez-Canro C, Alzate JP, Gonzalez LM, Rubio-Romero JA, Lethaby A, Gaitan HG. Antibiotics for treating urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010871. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2>
196. Dunnett DM, Moyer MA. Cefixime in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Sex Transm Dis*. Mar-Apr 1992;19(2):92-3.
197. Megran DW, Lefebvre K, Willetts V, Bowie WR. Single-dose oral cefixime versus amoxicillin plus probenecid for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 1990;34(2):355-7. doi:10.1128/aac.34.2.355

198. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW, 3rd, et al. A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. The Gonorrhea Treatment Study Group. *N Engl J Med*. Nov 7 1991;325(19):1337-41. doi:10.1056/nejm199111073251903
199. Hook EW, 3rd, McCormack WM, Martin D, Jones RB, Bean K, Maroli AN. Comparison of single-dose oral grepafloxacin with cefixime for treatment of uncomplicated gonorrhea in men. The STD Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. Aug 1997;41(8):1843-5. doi:10.1128/aac.41.8.1843
200. Yang KJ, Kojima N, Bristow CC, Klausner JD. Effectiveness of Cefixime for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae* Infection at 3 Anatomic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. Mar 1 2023;50(3):131-137. doi:10.1097/OLQ.0000000000001742
201. Tanvir SB, Qasim SSB, Shariq A, Najeeb S, Shah AH. Systematic review and meta-analysis on efficacy of cefixime for treating gonococcal infections. *Int J Health Sci (Qassim)*. Sep-Oct 2018;12(5):90-100.
202. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Hay PE. *Mycoplasma genitalium* in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. Jan 2004;15(1):21-5. doi:10.1258/095646204322637209

6 Anhang

6.1 Recherchestrategien

6.1.1 Erregerepidemiologie der Urethritis

Medline und Embase via Ovid (14.09.2022)

Study search - Suche ab 2000 – 14.09.2022	
1	exp Urethritis/
2	urethritis.ti,ab,kw.
3	urethr*.ti,ab,kw.
4	urogenital.ti,ab,kw.
5	dysuria.ti,ab,kw.
6	urin*.ti,ab,kw.
7	(burn* OR itch* OR pain) adj4 (urin* OR pee*).ti,ab,kw.
8	(pain OR swell*) adj4 testicle*.ti,ab,kw.
9	discharge adj4 (peni* OR urethr*).ti,ab,kw.
10	or/1-9
11	gonorrhoea.ti,ab,kw.
12	gonorrhea.ti,ab,kw.
13	exp Gonorrhoea/
14	gonococcal.ti,ab,kw.
15	"Neisseria gonorrhoeae".ti,ab,kw.
16	"C. trachomatis".ti,ab,kw.
17	"chlamydia*".ti,ab,kw.
18	Chlamydia trachomatis/
19	Chlamydia/
20	Chlamydia Infections/
21	Mycoplasma.ti,ab,kw.
22	genitalium.ti,ab,kw.
23	"M. hominis".ti,ab,kw.
24	"mycoplasma hominis".ti,ab,kw.
25	"U. urealyticum".ti,ab,kw.
26	"ureaplasma urealyticum".ti,ab,kw.
27	"U. parvum".ti,ab,kw.
28	"ureaplasma parvum".ti,ab,kw.
29	"T. vaginalis".ti,ab,kw.
30	trichomoniasis.ti,ab,kw.
31	trichomonas.ti,ab,kw.
32	"G. vaginalis".ti,ab,kw.
33	"gardnerella vaginalis".ti,ab,kw.
34	klebsiella.ti,ab,kw.
35	"E. coli".ti,ab,kw.
36	"escherichia coli".ti,ab,kw.
37	haemophilus.ti,ab,kw.
38	"N. meningitidis".ti,ab,kw.
39	"Neisseria meningitidis".ti,ab,kw.
40	"HSV-1".ti,ab,kw.
41	"HSV-2".ti,ab,kw.

Study search - Suche ab 2000 – 14.09.2022	
42	"herpes simplex".ti,ab,kw.
43	"herpes simplex virus".ti,ab,kw.
44	Adenoviridae.ti,ab,kw.
45	Adenovirus*.ti,ab,kw.
46	"CMV".ti,ab,kw.
47	cytomegalovirus.ti,ab,kw.
48	"HHV-5". ti,ab,kw.
49	"human herpesvirus 5".ti,ab,kw.
50	"EBV".ti,ab,kw.
51	"epstein–barr virus".ti,ab,kw.
52	"HHV-4". ti,ab,kw.
53	"human herpesvirus 4".ti,ab,kw.
54	Candida.ti,ab,kw.
55	candidiasis.ti,ab,kw.
56	or/11-55
57	"HIV".ti,ab,kw.
58	"human immunodeficiency virus*".ti,ab,kw.
59	syphilis.ti,ab,kw.
60	"T. pallidum".ti,ab,kw.
61	"treponema pallidum".ti,ab,kw.
62	"HAV".ti,ab,kw.
63	"hepatitis A".ti,ab,kw.
64	"hepatovirus A".ti,ab,kw.
65	"HBV".ti,ab,kw.
66	"hepatitis B".ti,ab,kw.
67	"hepatovirus B".ti,ab,kw.
68	"HCV".ti,ab,kw.
69	"hepatitis C".ti,ab,kw.
70	"hepatovirus C".ti,ab,kw.
71	or/57-70
72	71 AND (co-infection* OR coinfection*).ti,ab,kw.
73	(56 OR 72) AND ((sexual* transmi* OR STI OR STD OR venereal).ti,ab,kw. OR exp Sexually Transmitted Diseases/)
74	Epidemiologic studies/
75	exp case control studies/
76	exp cohort studies/
77	cross-sectional studies/
78	case control.ti,ab.
79	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.
80	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.
81	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.
82	exp epidemiology/
83	epidemiology.tw.
84	exp prevalence/
85	prevalence.ti.
86	ep.fs.
87	or/74-86

Study search - Suche ab 2000 – 14.09.2022	
88	10 AND 73 AND 87
89	88 and 2000:2023.(sa_year).

6.1.2 Diagnostik der Urethritis

6.1.2.1 Filter

Search filter for systematic reviews: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082841/> (High specificity strategy)

Search filter for diagnostic accuracy studies:

Adapted from Hypertension in adults: diagnosis and management. [A] Evidence review for diagnosis. NICE guideline NG136. Diagnostic evidence review underpinning recommendations 1.2.1 to 1.2.5 and 1.2.8 in the guideline August 2019 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence>) and NICE guidelines manual 2012. Appendix A: Literature search strategies (no link available)

6.1.2.2 Medline via Ovid (16.03.2023)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 15, 2023>

No	Search term	Results
1	Gonorrhea/	15233
2	(gonorrh* or non-gonorrh* or nongonorrh*).ti,ab,kf.	22251
3	Neisseria gonorrhoeae/	10777
4	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	9029
5	Chlamydia trachomatis/	13026
6	Chlamydia Infections/	16687
7	Chlamydia*.ti,ab,kf.	30189
8	chlamydi#sis.ti,ab,kf.	574
9	„c. trachomatis“.ti,ab,kf.	6202
10	Mycoplasma genitalium/	1008
11	genitalium.ti,ab,kf.	1845
12	Mycoplasma Infections/	8894
13	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	5296
14	or/1-13	64672
15	Urethritis/	4727
16	Urethra/	25585
17	urethr*.ti,ab,kf.	54473
18	urin*.ti,ab,kf.	545297
19	urogenital*.ti,ab,kf.	22562
20	genital*.ti,ab,kf.	83524
21	(meatal or penis or penile).ti,ab,kf.	37017
22	Dysuria/	508
23	dysuri*.ti,ab,kf.	5121
24	((burn* or itch* or pain*) adj4 (pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	483

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

No	Search term	Results
25	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	154
26	or/15-25	698093
27	Methylene Blue/	11255
28	exp Nucleic Acid Amplification Techniques/	475988
29	Gene Amplification/	17348
30	Microscopy/	46527
31	Microbial Sensitivity Tests/	149231
32	Disk Diffusion Antimicrobial Tests/	1887
33	Point-of-Care Testing/	3894
34	Point-of-Care Systems/	16220
35	NAAT.ti,ab,kf.	1030
36	((nucleic acid or DNA or RNA) adj3 amplification) and (test* or technic* or technique*).ti,ab,kf.	9987
37	(PCR* or qPCR*).ti,ab,kf.	662837
38	((polymerase or ligase) adj3 chain reaction*).ti,ab,kf.	285535
39	assay*.ti,ab,kf.	1245585
40	urin*.ti,ab,kf.	545297
41	stain*.ti,ab,kf.	517144
42	(methylene adj3 blue).ti,ab,kf.	21562
43	microscop*.ti,ab,kf.	827420
44	microbiolog*.ti,ab,kf.	108509
45	(Disk-Diffusion Method* or Epsilometer test*).ti,ab,kf.	3813
46	culture*.ti,ab,kf.	1150480
47	smear*.ti,ab,kf.	61708
48	swab*.ti,ab,kf.	45473
49	specimen*.ti,ab,kf.	423139
50	sampl*.ti,ab,kf.	2406652
51	isolat*.ti,ab,kf.	1498274
52	((self* or patient*) adj3 (collect* or sampl* or administer* or tak*).ti,ab,kf.	335814
53	(POC or POCT or POCTs).ti,ab,kf.	10170
54	point-of-care.ti,ab,kf.	32086
55	((rapid* or bedside* or bed-side*) adj6 test*).ti,ab,kf.	41624
56	(discharg* or secret*).ti,ab,kf.	967758
57	or/27-56	8250560
58	14 and 26 and 57	9726
59	exp animals/ not humans.sh.	5102562
60	(comment or editorial).pt.	1439923
61	58 not 59	9244
62	61 not 60	9188
63	cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw.	670023
64	exp "sensitivity and specificity"/	644831
65	(sensitivity or specificity).ti,ab.	1221366
66	((pre test or pretest or post test) adj probability).ti,ab.	3243
67	(predictive value* or ppv or npv).ti,ab.	142516
68	likelihood ratio*.ti,ab.	19089

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

No	Search term	Results
69	likelihood function/	23590
70	((area under adj4 curve) or roc curve* or (receive* adj operat*) or auc).ti,ab.	242368
71	(diagnos* adj3 (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness or tool* or study or studies)).ti,ab.	276660
72	gold standard.ab.	84228
73	detect*.ti,ab,kw.	2741595
74	Epidemiologic studies/	9277
75	observational study/	139325
76	exp case control studies/	1398815
77	exp cohort studies/	2458025
78	cross-sectional studies/	459687
79	case control.ti,ab.	151094
80	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.	313861
81	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemio-logic*) adj (study or studies)).ti,ab.	312772
82	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.	1902783
83	or/64-82	7432252
84	63 or 83	7889647
85	62 and 84	5162
86	85 and 2000:2024.(sa_year).	3332

6.1.2.3 Embase via Ovid (16.03.2023)

Embase Classic+Embase <1947 to 2023 March 15>

No.	Search term	Results
1	gonococcal urethritis/	1130
2	chlamydial urethritis/	262
3	1 or 2	1337
4	gonorrhoea/	24248
5	(gonorrh* or non-gonorrh* or nongonorrh*).ti,ab,kf.	29456
6	Neisseria gonorrhoeae/	19944
7	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	11800
8	Chlamydia trachomatis/	20748
9	chlamydia*.ti,ab,kf.	39186
10	C. trachomatis.ti,ab,kf.	7230
11	Chlamydia infection/	335
12	chlamydi#sis.ti,ab,kf.	674
13	Mycoplasma genitalium/	2799
14	genitalium.ti,ab,kf.	2595
15	Mycoplasma infection/	110
16	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	6792
17	or/4-16	81239
18	urethritis/ or nonspecific urethritis/	8476
19	urethra/	30663
20	Urethr*.ti,ab,kf.	85188

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

No.	Search term	Results
21	urin*.ti,ab,kf.	824816
22	urogenital*.ti,ab,kf.	25699
23	genital*.ti,ab,kf.	112402
24	(meatal or penis or penile).ti,ab,kf.	55832
25	Dysuria/	16891
26	dysuri*.ti,ab,kf.	9496
27	((burn* or itch* or pain*) adj4 (pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	834
28	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	258
29	or/18-28	1038434
30	gram staining/	12280
31	methylene blue/	28950
32	exp nucleic acid amplification techniques/	1195904
33	exp gene amplification/	156520
34	microbial sensitivity test/	14610
35	disk diffusion/	24046
36	microscopy/	195358
37	point of care testing/	20253
38	point of care system/	3687
39	((nucleic acid or DNA or RNA) adj3 amplification) and (test* or technic* or technique*).ti,ab,kf.	13497
40	NAAT.ti,ab,kf.	1992
41	(PCR* or qPCR*).ti,ab,kf.	986453
42	((polymerase or ligase) adj3 chain reaction*).ti,ab,kf.	333127
43	assay*.ti,ab,kf.	1699163
44	urin*.ti,ab,kf.	824816
45	stain*.ti,ab,kf.	772572
46	(methylene adj3 blue).ti,ab,kf.	27495
47	microscop*.ti,ab,kf.	1020477
48	microbiolog*.ti,ab,kf.	231358
49	(Disk-Diffusion Method* or Epsilometer test*).ti,ab,kf.	5947
50	culture*.ti,ab,kf.	1522591
51	smear*.ti,ab,kf.	94158
52	swab*.ti,ab,kf.	67589
53	specimen*.ti,ab,kf.	577520
54	sampl*.ti,ab,kf.	3280689
55	isolat*.ti,ab,kf.	1925160
56	((self* or patient*) adj3 (collect* or sampl* or administer* or tak*)).ti,ab,kf.	576297
57	(POC or POCT or POCTs).ti,ab,kf.	13592
58	point-of-care.ti,ab,kf.	44528
59	((rapid* or bedside* or bed-side*) adj6 test*).ti,ab,kf.	60058
60	(discharg* or secret*).ti,ab,kf.	1408112
61	or/30-60	11220155
62	(3 or (17 and 29)) and 61	14032
63	exp animal/ not exp human/	5937304
64	(conference abstract or conference review or editorial).pt.	5488434

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

No.	Search term	Results
65	62 not 63	13429
66	65 not 64	10902
67	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.	557807
68	exp "sensitivity and specificity"/	476101
69	(sensitivity or specificity).ti,ab.	1632027
70	((pre test or pretest or post test) adj probability).ti,ab.	5721
71	(predictive value* or ppv or npv).ti,ab.	222640
72	likelihood ratio*.ti,ab.	26623
73	((area under adj4 curve) or roc curve* or (receive* adj operat*) or auc).ti,ab.	365004
74	(diagnos* adj3 (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness or tool* or study or studies)).ti,ab.	419464
75	exp diagnostic accuracy/	300162
76	exp diagnostic test accuracy study/	221686
77	gold standard.ab.	140632
78	detect*.ti,ab,kf.	3645311
79	clinical study/	176918
80	exp case control study/	222198
81	family study/	26859
82	longitudinal study/	190943
83	retrospective study/	1440859
84	prospective study/	863845
85	cross-sectional study/	550419
86	cohort analysis/	1008481
87	follow-up/ and cohort*.ti,ab.	326451
88	case control.ti,ab.	203786
89	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.	474498
90	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.	463042
91	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.	2945774
92	observational study/	319896
93	or/68-92	9626688
94	(67 or 93) and 66	5660
95	94 and 2000:2024.(sa_year).	3873

6.1.2.4 Referenzlistenscreenings für PQ 5

Publications	pathogen	Search period	Abbai-Shaik 2016	Consentino 2017	Gaydos 2013	Harding-Esch 2018	Hurlly 2014	Inoue 2021	Krolov 2014	Lehmusuuri 2010	Nadala 2009	Wilson 2017	Wisniewski 2008	Van Der Pol 2017	Van Der Pol 2020	Hesse 2011	Huang 2013	Lauderdale 1999	Michel 2009	Pate 1998	Rani 2002	Swain 2004	Widjaja 1999	Nunez-Forero 2016	Saison 2007	Van Dommelen 2010	Van der Helm 2012	Mahlum 2007	Yin 2006		
Zhou, Y., Jiang, T. T., Li, J., Yin, Y. P., & Chen, X. S. (2021). Performance of point-of-care tests for the detection of chlamydia trachomatis infections: A systematic review and meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> , 37, 100961. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100961	CT	01/2004 – 05/2021	AD	PCR	PCR	PCR	AD	PCR	PCR	PCR	AD	PCR	AD	PCR	PCR																
Grillo-Ardila, C. F., Torres, M., & Gaitán, H. G. (2020). Rapid point of care test for detecting urogenital Chlamydia trachomatis infection in nonpregnant women and men at reproductive age. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> , 1(1), CD011708. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011708.pub2	CT	inception– /11/2019																													
S3-LL MUM	CT	2000-11/2022	A1	A2	A3	A1	A1	A3	*	A3	A1	A3	A1	A3	A3	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	

AD= antigen detecting point-of-care-test; PCR= point-of-care-PCR

Abbreviations and colour keys

* sample size insufficient; A1 wrong population; A2 wrong localization; A3 wrong intervention (PCR-POC)

identified	Not identified due to publication date	Identified, but excluded	Not identified but excluded
------------	--	--------------------------	-----------------------------

6.1.3 Therapie der Urethritis

6.1.3.1 Medline via Ovid (09.11.2022)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 08, 2022>

Nr	Suchterm	Ergebnis
1	Gonorrhoea/	15109
2	(gonorrh?ea* or non-gonorrh?ea* or nongonorrh?ea*).ti,ab,kf.	21917
3	Neisseria gonorrhoeae/	10702
4	(neisseria adj4 gonorrh*).ti,ab,kf.	11407
5	"n. gonorrh*".ti,ab,kf.	4239
6	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	8960
7	Chlamydia trachomatis/	12927
8	(chlamydia adj4 trachomatis).ti,ab,kf.	14362
9	"C. trachomatis".ti,ab,kf.	6152
10	Chlamydia Infections/	16588
11	(Chlamydia* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	11351
12	Mycoplasma genitalium/	984
13	(Mycoplasma adj4 genitalium).ti,ab,kf.	1678
14	"M. genitalium".ti,ab,kf.	940
15	Mycoplasma hominis/	767
16	(Mycoplasma adj4 hominis).ti,ab,kf.	1961
17	"M. hominis".ti,ab,kf.	1074
18	Mycoplasma Infections/	8841
19	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	5223
20	exp Ureaplasma/	2558
21	(Ureaplasma adj4 urealyticum).ti,ab,kf.	2238
22	"U. urealyticum".ti,ab,kf.	953
23	(Ureaplasma adj4 parvum).ti,ab,kf.	441
24	"U. parvum".ti,ab,kf.	228
25	Ureaplasma Infections/	1134
26	(Ureaplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	523
27	Trichomonas vaginalis/	3853
28	(Trichomonas adj4 vaginalis).ti,ab,kf.	5095
29	"T. vaginalis".ti,ab,kf.	2077
30	Trichomonas Infections/	3417
31	(Trichomona* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	1621
32	trichomoniasis.ti,ab,kf.	3641
33	or/1-32	68123
34	Urethritis/	4713
35	Urethr*.ti,ab,kf.	53878
36	urin*.ti,ab,kf.	538067
37	urogenital*.ti,ab,kf.	22309
38	genital*.ti,ab,kf.	82442
39	Dysuria/	494

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Nr	Suchterm	Ergebnis
40	dysuri*.ti,ab,kf.	5027
41	((burn* or itch* or pain*) adj4 (urinat* or pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	1052
42	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	151
43	((discharge or secret*) adj4 (peni* or urethr*)).ti,ab,kf.	1163
44	or/34-43	659392
45	(antibiotic* or anti-biotic* or antibacterial* or anti-bacterial* or bacteriocid* or bacteriostat*).ti,ab,kf.	490158
46	Anti-Bacterial Agents/	387047
47	amikacin*.ti,ab,kw.	10962
48	amox#c#llin*.ti,ab,kw.	20725
49	amp#c#llin*.ti,ab,kw.	26154
50	apram#cin*.ti,ab,kw.	410
51	az#throm*.ti,ab,kw.	11192
52	azloc#llin*.ti,ab,kw.	701
53	aztreonam.ti,ab,kw.	3504
54	bacamp#c#llin*.ti,ab,kw.	233
55	benzathine.ti,ab,kw.	1123
56	benzylpenicillin.ti,ab,kw.	2514
57	cefaclor.ti,ab,kw.	1728
58	cefadroxil.ti,ab,kw.	692
59	cefalexin*.ti,ab,kw.	381
60	cefamandol*.ti,ab,kw.	1369
61	cefmetazol*.ti,ab,kw.	705
62	cefazolin.ti,ab,kw.	4969
63	cefdinir.ti,ab,kw.	452
64	cefditoren.ti,ab,kw.	290
65	cefepime.ti,ab,kw.	4059
66	cefixim*.ti,ab,kw.	1962
67	cefonicid.ti,ab,kw.	234
68	cefoperazon*.ti,ab,kw.	2856
69	cefotaxim*.ti,ab,kw.	9601
70	cefotetan.ti,ab,kw.	780
71	ceftarolin*.ti,ab,kw.	871
72	ceftazidime.ti,ab,kw.	10736
73	cefotetan*.ti,ab,kw.	780
74	cefotaxim*.ti,ab,kw.	9601
75	cefoxitin*.ti,ab,kw.	4949
76	cefpodoxim*.ti,ab,kw.	873
77	cefprozil.ti,ab,kw.	298
78	ceftibuten.ti,ab,kw.	319
79	ceftizoxim*.ti,ab,kw.	951
80	ceftobiprol*.ti,ab,kw.	359
81	ceftriaxon*.ti,ab,kw.	12940
82	cefuroxim*.ti,ab,kw.	4893
83	cephalosporin*.ti,ab,kw.	25115

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Nr	Suchterm	Ergebnis
84	cephalothin*.ti,ab,kw.	3356
85	cephapirin*.ti,ab,kw.	410
86	cephradin*.ti,ab,kw.	689
87	ciprofloxacin*.ti,ab,kw.	30381
88	clarithrom#cin*.ti,ab,kw.	10325
89	clindam#cin*.ti,ab,kw.	11954
90	doxyc#clin*.ti,ab,kw.	16089
91	ertapenem.ti,ab,kw.	1933
92	er#throm#cin*.ti,ab,kw.	23276
93	ethylsuccinate*.ti,ab,kw.	186
94	fidaxom#cin*.ti,ab,kw.	613
95	fosfom#cin*.ti,ab,kw.	3729
96	flucloxac#lin*.ti,ab,kw.	990
97	fluoroquinolon*.ti,ab,kw.	19710
98	gemifloxacin*.ti,ab,kw.	487
99	gentam#cin*.ti,ab,kw.	29949
100	gepotidacin*.ti,ab,kw.	49
101	grepafloxacin*.ti,ab,kw.	312
102	hygrom#cin*.ti,ab,kw.	2253
103	kanam#cin*.ti,ab,kw.	10566
104	levofloxacin*.ti,ab,kw.	9379
105	lincom#cin*.ti,ab,kw.	2859
106	loracarbef.ti,ab,kw.	185
107	lymec#clin*.ti,ab,kw.	130
108	macrolid*.ti,ab,kw.	18596
109	meth#cillin*.ti,ab,kw.	39270
110	metronidazol*.ti,ab,kw.	17736
111	mezloc#lin*.ti,ab,kw.	973
112	minoc#clin*.ti,ab,kw.	7777
113	moxalactam.ti,ab,kw.	1164
114	mox#floxacin*.ti,ab,kw.	5549
115	nafc#lin*.ti,ab,kw.	734
116	neom#cin*.ti,ab,kw.	10826
117	netilm#cin*.ti,ab,kw.	1882
118	nitroimidazol*.ti,ab,kw.	2959
119	ofloxacin*.ti,ab,kw.	7531
120	oxac#lin*.ti,ab,kw.	5641
121	oxytetrac#clin*.ti,ab,kw.	6899
122	penicillin*.ti,ab,kw.	64488
123	piperacillin*.ti,ab,kw.	8287
124	pristinam#cin*.ti,ab,kw.	518
125	quinolon*.ti,ab,kw.	15994
126	rifalazil.ti,ab,kw.	63
127	roxithrom#cin*.ti,ab,kw.	1469

Nr	Suchterm	Ergebnis
128	sitafloxacin*.ti,ab,kw.	314
129	solithrom#cin*.ti,ab,kw.	120
130	spectinom#cin*.ti,ab,kw.	2413
131	spiram#cin*.ti,ab,kw.	1448
132	streptom#cin*.ti,ab,kw.	26503
133	sulbactam.ti,ab,kw.	3823
134	sulfamethoxazol*.ti,ab,kw.	15353
135	sultam#c#llin*.ti,ab,kw.	150
136	tazobactam*.ti,ab,kw.	6177
137	telithrom#cin*.ti,ab,kw.	883
138	tetracyclin*.ti,ab,kw.	43579
139	tinidazol*.ti,ab,kw.	1327
140	tobram#cin*.ti,ab,kw.	7590
141	trimethoprim*.ti,ab,kw.	19252
142	trovafloxacin*.ti,ab,kw.	753
143	vancom#cin*.ti,ab,kw.	32487
144	zoliflodacin.ti,ab,kw.	29
145	exp Cephalosporins/	45765
146	exp Macrolides/	119658
147	exp Fluoroquinolones/	36599
148	exp Tetracyclines/	51823
149	or/45-148	947346
150	33 and 44 and 149	4523
151	exp animals/ not humans.sh.	5062632
152	(comment or editorial).pt.	1413887
153	150 not 151	4405
154	153 not 152	4361
155	154 and 2000:2023.(sa_year).	2000

6.1.3.2 Embase via Ovid (09.11.2022)

Embase Classic+Embase <1947 to 2022 November 08>

Nr	Suchterm	Ergebnis
1	gonococcal urethritis/	1112
2	chlamydial urethritis/	257
3	1 or 2	1317
4	gonorrhea/	23686
5	(gonorrh?ea* or non-gonorrh?ea* or nongonorrh?ea*).ti,ab,kf.	28480
6	Neisseria gonorrhoeae/	19361
7	(neisseria adj4 gonorrh*).ti,ab,kf.	13788
8	"n. gonorrh*".ti,ab,kf.	5286
9	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	11592
10	Chlamydia trachomatis/	20314
11	(chlamydia adj4 trachomatis).ti,ab,kf.	17926

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Nr	Suchterm	Ergebnis
12	"C. trachomatis".ti,ab,kf.	7073
13	chlamydiasis/	17681
14	(Chlamydia* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	14013
15	Mycoplasma genitalium/	2610
16	(Mycoplasma adj4 genitalium).ti,ab,kf.	2260
17	"M. genitalium".ti,ab,kf.	1150
18	Mycoplasma hominis/	2921
19	(Mycoplasma adj4 hominis).ti,ab,kf.	2389
20	"M. hominis".ti,ab,kf.	1364
21	mycoplasmosis/ or mycoplasma hominis infection/	2447
22	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	6603
23	Ureaplasma urealyticum/ or Ureaplasma parvum/	3400
24	(Ureaplasma adj4 urealyticum).ti,ab,kf.	2748
25	"U. urealyticum".ti,ab,kf.	1124
26	(Ureaplasma adj4 parvum).ti,ab,kf.	618
27	"U. parvum".ti,ab,kf.	320
28	Ureaplasma infection/	668
29	(Ureaplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	717
30	Trichomonas vaginalis/	8610
31	(Trichomonas adj4 vaginalis).ti,ab,kf.	6564
32	"T. vaginalis".ti,ab,kf.	2719
33	trichomoniasis/	6913
34	(Trichomona* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	1788
35	trichomoniasis.ti,ab,kf.	4549
36	or/4-35	88104
37	urethritis/ or nonspecific urethritis/	8338
38	Urethr*.ti,ab,kf.	83047
39	urin*.ti,ab,kf.	801787
40	urogenital*.ti,ab,kf.	24880
41	genital*.ti,ab,kf.	109047
42	Dysuria/	16298
43	dysuri*.ti,ab,kf.	9185
44	((burn* or itch* or pain*) adj4 (urinat* or pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	1858
45	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	248
46	((discharge or secret*) adj4 (peni* or urethr*)).ti,ab,kf.	1810
47	or/37-46	968999
48	(antibiotic* or anti-biotic* or antibacterial* or anti-bacterial* or bacteriocid* or bacterio-stat*).ti,ab,kf.	684255
49	antibiotic agent/	393285
50	amikacin*.ti,ab,kw.	16155
51	amox#c#llin*.ti,ab,kw.	31328
52	amp#c#llin*.ti,ab,kw.	33964
53	apram#cin*.ti,ab,kw.	457
54	az#throm*.ti,ab,kw.	17678
55	azloc#llin*.ti,ab,kw.	803

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Nr	Suchterm	Ergebnis
56	aztreonam.ti,ab,kw.	5005
57	bacamp#c#llin*.ti,ab,kw.	408
58	benzathine.ti,ab,kw.	1949
59	benzylpenicillin.ti,ab,kw.	3059
60	cefaclor.ti,ab,kw.	2431
61	cefadroxil.ti,ab,kw.	1003
62	cefalexin*.ti,ab,kw.	655
63	cefamandol*.ti,ab,kw.	1601
64	cefmetazol*.ti,ab,kw.	899
65	cefazolin.ti,ab,kw.	7043
66	cefdinir.ti,ab,kw.	822
67	cefditoren.ti,ab,kw.	445
68	cefepime.ti,ab,kw.	7099
69	cefixim*.ti,ab,kw.	3223
70	cefonicid.ti,ab,kw.	293
71	cefoperazon*.ti,ab,kw.	4212
72	cefotaxim*.ti,ab,kw.	12972
73	cefotetan.ti,ab,kw.	1056
74	ceftarolin*.ti,ab,kw.	1290
75	ceftazidime.ti,ab,kw.	15076
76	cefotetan*.ti,ab,kw.	1058
77	cefotaxim*.ti,ab,kw.	12972
78	cefoxitin*.ti,ab,kw.	6317
79	cefpodoxim*.ti,ab,kw.	1394
80	cefprozil.ti,ab,kw.	429
81	ceftibuten.ti,ab,kw.	428
82	ceftizoxim*.ti,ab,kw.	1331
83	ceftobiprol*.ti,ab,kw.	464
84	ceftriaxon*.ti,ab,kw.	21296
85	cefuroxim*.ti,ab,kw.	7092
86	cephalosporin*.ti,ab,kw.	34948
87	cephalothin*.ti,ab,kw.	3840
88	cephapirin*.ti,ab,kw.	430
89	cephradin*.ti,ab,kw.	812
90	ciprofloxacin*.ti,ab,kw.	42147
91	clarithrom#cin*.ti,ab,kw.	15660
92	clindam#cin*.ti,ab,kw.	16490
93	doxyc#clin*.ti,ab,kw.	24445
94	ertapenem.ti,ab,kw.	3202
95	er#throm#cin*.ti,ab,kw.	29336
96	ethylsuccinate*.ti,ab,kw.	239
97	fidaxom#cin*.ti,ab,kw.	990
98	fosfom#cin*.ti,ab,kw.	5206
99	flucloxac#llin*.ti,ab,kw.	1687

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Nr	Suchterm	Ergebnis
100	fluoroquinolon*.ti,ab,kw.	26557
101	gemifloxacin*.ti,ab,kw.	641
102	gentam#cin*.ti,ab,kw.	40539
103	gepotidacin*.ti,ab,kw.	80
104	grepafloxacin*.ti,ab,kw.	453
105	hygrom#cin*.ti,ab,kw.	2360
106	kanam#cin*.ti,ab,kw.	11875
107	levofloxacin*.ti,ab,kw.	15306
108	lincom#cin*.ti,ab,kw.	3264
109	loracarbef.ti,ab,kw.	364
110	lymec#clin*.ti,ab,kw.	196
111	macrolid*.ti,ab,kw.	25102
112	meth#cillin*.ti,ab,kw.	50900
113	metronidazol*.ti,ab,kw.	26341
114	mezloc#llin*.ti,ab,kw.	1245
115	minoc#clin*.ti,ab,kw.	10741
116	moxalactam.ti,ab,kw.	1266
117	mox#floxacin*.ti,ab,kw.	8081
118	nafc#llin*.ti,ab,kw.	1015
119	neom#cin*.ti,ab,kw.	13047
120	netilm#cin*.ti,ab,kw.	2479
121	nitroimidazol*.ti,ab,kw.	3742
122	ofloxacin*.ti,ab,kw.	10078
123	oxac#llin*.ti,ab,kw.	7413
124	oxytetrac#clin*.ti,ab,kw.	8426
125	penicillin*.ti,ab,kw.	91859
126	piperacillin*.ti,ab,kw.	13975
127	pristinam#cin*.ti,ab,kw.	714
128	quinolon*.ti,ab,kw.	21994
129	rifalazil.ti,ab,kw.	84
130	roxithrom#cin*.ti,ab,kw.	2003
131	sitafloracin*.ti,ab,kw.	486
132	solithrom#cin*.ti,ab,kw.	167
133	spectinom#cin*.ti,ab,kw.	2641
134	spiram#cin*.ti,ab,kw.	1819
135	streptom#cin*.ti,ab,kw.	38631
136	sulbactam.ti,ab,kw.	5961
137	sulfamethoxazol*.ti,ab,kw.	19854
138	sultam#c#llin*.ti,ab,kw.	298
139	tazobactam*.ti,ab,kw.	11175
140	telithrom#cin*.ti,ab,kw.	1110
141	tetracyclin*.ti,ab,kw.	53610
142	tinidazol*.ti,ab,kw.	2043
143	tobram#cin*.ti,ab,kw.	10492

Nr	Suchterm	Ergebnis
144	trimethoprim*.ti,ab,kw.	25335
145	trovafloxacin*.ti,ab,kw.	910
146	vancom#cin*.ti,ab,kw.	48104
147	zoliflodacin.ti,ab,kw.	33
148	exp cephalosporin derivative/	268928
149	exp macrolide/	335137
150	exp quinolone derivative/	201365
151	exp tetracycline derivative/	208730
152	or/48-151	1551489
153	(3 or (36 and 47)) and 152	7936
154	exp animal/ not exp human/	5813271
155	(conference abstract or conference review or editorial).pt.	5346065
156	153 not 154	7790
157	156 not 155	6756
158	157 and 2000:2023.(sa_year).	3180

6.1.3.3 Cochrane Central (09.11.2022)

Nr	Suchterm	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Gonorrhea] this term only	513
#2	(gonorrh?ea* OR non-gonorrh?ea* OR nongonorrh?ea*):ti,ab,kw	1534
#3	MeSH descriptor: [Neisseria gonorrhoeae] this term only	188
#4	(neisseria NEAR/4 gonorrh*):ti,ab,kw	596
#5	(n. NEXT gonorrh*):ti,ab,kw	179
#6	(gonococc* OR non-gonococc* OR nongonococc*):ti,ab,kw	528
#7	MeSH descriptor: [Chlamydia trachomatis] this term only	329
#8	(chlamydia NEAR/4 trachomatis):ti,ab,kw	867
#9	"C. trachomatis":ti,ab,kw	261
#10	MeSH descriptor: [Chlamydia Infections] this term only	516
#11	(Chlamydia* NEAR/4 Infection*):ti,ab,kw	973
#12	MeSH descriptor: [Mycoplasma genitalium] this term only	15
#13	(Mycoplasma NEAR/4 genitalium):ti,ab,kw	61
#14	"M. genitalium":ti,ab,kw	34
#15	MeSH descriptor: [Mycoplasma hominis] this term only	6
#16	(Mycoplasma NEAR/4 hominis):ti,ab,kw	74
#17	"M. hominis":ti,ab,kw	20
#18	MeSH descriptor: [Mycoplasma Infections] this term only	71
#19	(Mycoplasma* NEAR/4 Infection*):ti,ab,kw	145
#20	MeSH descriptor: [Ureaplasma] explode all trees	65
#21	(Ureaplasma NEAR/4 urealyticum):ti,ab,kw	142
#22	"U. urealyticum":ti,ab,kw	45
#23	(Ureaplasma NEAR/4 parvum):ti,ab,kw	10
#24	"U. parvum":ti,ab,kw	5
#25	MeSH descriptor: [Ureaplasma Infections] this term only	41
#26	(Ureaplasma* NEAR/4 Infection*):ti,ab,kw	62

Nr	Suchterm	Ergebnis
#27	MeSH descriptor: [Trichomonas vaginalis] this term only	57
#28	(Trichomonas NEAR/4 vaginalis):ti,ab,kw	238
#29	"T. vaginalis":ti,ab,kw	80
#30	MeSH descriptor: [Trichomonas Infections] this term only	61
#31	(Trichomona* NEAR/4 Infection*):ti,ab,kw	136
#32	trichomoniasis:ti,ab,kw	304
#33	OR #1-#32	3029
#34	MeSH descriptor: [Urethritis] this term only	201
#35	Urethr*:ti,ab,kw	4716
#36	urin*:ti,ab,kw	80984
#37	urogenital*:ti,ab,kw	2101
#38	genital*:ti,ab,kw	7185
#39	MeSH descriptor: [Dysuria] this term only	27
#40	dysuri*:ti,ab,kw	1297
#41	((burn* OR itch* OR pain*) AND (urinat* OR pee* OR micturat*)):ti,ab,kw	2152
#42	((pain* OR sw*ll*) AND testicle*):ti,ab,kw	36
#43	((discharge OR secret*) AND (peni* or urethr*)):ti,ab,kw	598
#44	OR #34-#43	92064
#45	(antibiotic* OR anti-biotic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR bacteriocid* OR bacteriostat*):ti,ab,kw	42249
#46	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] this term only	11896
#47	MeSH descriptor: [Cephalosporins] explode all trees	4506
#48	MeSH descriptor: [Macrolides] explode all trees	9840
#49	MeSH descriptor: [Fluoroquinolones] explode all trees	3866
#50	(amikacin* OR amox*c*llin* OR amp*c*llin* OR apram*cin* OR az*throm* OR azloc*llin* OR aztreonam OR bacamp*c*llin* OR benzathine OR benzylpenicillin OR cefaclor OR cefadroxil OR cefalexin* OR cefamandol* OR cefmetazol* OR cefazolin OR cefdinir OR cefditoren OR cefepime OR cefixim* OR cefonicid OR cefoperazon* OR cefotaxim* OR cefotetan OR ceftarolin* OR ceftazidime OR cefotetan* OR cefotaxim* OR cefoxitin* OR cefpodoxim* OR cefprozil OR ceftibuten OR ceftizoxim* OR ceftobiprol* OR ceftriaxon* OR cefuroxim* OR cephalosporin* OR cephalothin* OR cephapirin* OR cephradine* OR ciprofloxacin* OR clarithrom*cin* OR clindam*cin* OR doxyc*clin* OR ertapenem OR er*throm*cin* OR ethylsuccinate* OR fidaxom*cin* OR fosfom*cin* OR flucloxac*llin* OR fluoroquinolon* OR gemifloxacin* OR gentam*cin* OR gepotidacin* OR grepafloxacin* OR hygrom*cin* OR kanam*cin* OR levofloxacin* OR lincom*cin* OR loracarbef OR lymec*clin* OR macrolid* OR meth*cillin* OR metronidazol* OR mezloc*llin* OR minoc*clin* OR moxalactam OR mox*floxacin* OR nafc*llin* OR neom*cin* OR netilm*cin* OR nitroimidazol* OR ofloxacin* OR oxac*llin* OR oxytetrac*clin* OR penicillin* OR piperacillin* OR pristinam*cin* OR quinolon* OR rifalazil OR roxithrom*cin* OR sitafloxacin* OR solithrom*cin* OR spectinom*cin* OR spiram*cin* OR streptom*cin* OR sulbactam OR sulfamethoxazol* OR sul*tam*c*llin* OR tazobactam* OR telithrom*cin* OR tetracyclin* OR tinidazol* OR tobram*cin* OR trimethoprim* OR trovafloxacin* OR vancom*cin* OR zoliflodacin):ti,ab,kw	44785
#51	OR #45-#50	72755
#52	#33 AND #44 AND #51	715
#53	#52 with Publication Year from 2000 to present, in Trials	257

6.1.3.4 Nachrecherche für den Wirkstoff Delafloxacin

6.1.3.4.1 Medline via Ovid (16.01.2024)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

No.	Search term	Results
1	Gonorrhoea/	15509
2	(gonorrh?ea* or non-gonorrh?ea* or nongonorrh?ea*).ti,ab,kf.	22803
3	Neisseria gonorrhoeae/	10960
4	(neisseria adj4 gonorrh*).ti,ab,kf.	11893
5	n. gonorrh*.ti,ab,kf.	4447
6	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	9213
7	Chlamydia trachomatis/	13230
8	(chlamydia adj4 trachomatis).ti,ab,kf.	14832
9	C. trachomatis.ti,ab,kf.	6305
10	Chlamydia Infections/	16919
11	(Chlamydia* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	11687
12	Mycoplasma genitalium/	1054
13	(Mycoplasma adj4 genitalium).ti,ab,kf.	1807
14	M. genitalium.ti,ab,kf.	992
15	Mycoplasma hominis/	787
16	(Mycoplasma adj4 hominis).ti,ab,kf.	2036
17	M. hominis.ti,ab,kf.	1119
18	Mycoplasma Infections/	9011
19	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	5428
20	exp Ureaplasma/	2610
21	(Ureaplasma adj4 urealyticum).ti,ab,kf.	2317
22	U. urealyticum.ti,ab,kf.	994
23	(Ureaplasma adj4 parvum).ti,ab,kf.	490
24	U. parvum.ti,ab,kf.	251
25	Ureaplasma Infections/	1153
26	(Ureaplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	562
27	Trichomonas vaginalis/	3946
28	(Trichomonas adj4 vaginalis).ti,ab,kf.	5288
29	T. vaginalis.ti,ab,kf.	2175
30	Trichomonas Infections/	3488
31	(Trichomona* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	1660
32	trichomoniasis.ti,ab,kf.	3763
33	or/1-32	70091
34	Urethritis/	4756
35	Urethr*.ti,ab,kf.	55939
36	urin*.ti,ab,kf.	562292
37	urogenital*.ti,ab,kf.	23224
38	genital*.ti,ab,kf.	86017
39	Dysuria/	531
40	dysuri*.ti,ab,kf.	5382
41	((burn* or itch* or pain*) adj4 (urinat* or pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	1184
42	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	168
43	((discharge or secret*) adj4 (peni* or urethr*)).ti,ab,kf.	1214
44	or/34-43	688476

No.	Search term	Results
45	delafloxacin*.ti,ab,kw.	200
46	33 and 44 and 45	5
47	exp animals/ not humans.sh.	5186087
48	(comment or editorial).pt.	1499210
49	46 not 47	5
50	49 not 48	5
51	50 and 2000:2025.(sa_year).	5

6.1.3.4.2 Embase via Ovid (16.01.2024)

Embase Classic+Embase <1947 to 2024 January 12>

No.	Search term	Results
1	gonococcal urethritis/	1148
2	chlamydial urethritis/	280
3	1 or 2	1367
4	gonorrhoea/	24989
5	(gonorrh?ea* or non-gonorrh?ea* or nongonorrh?ea*).ti,ab,kf.	29798
6	Neisseria gonorrhoeae/	20421
7	(neisseria adj4 gonorrh*).ti,ab,kf.	14484
8	n. gonorrh*.ti,ab,kf.	5566
9	(gonococc* or non-gonococc* or nongonococc*).ti,ab,kf.	11924
10	Chlamydia trachomatis/	21223
11	(chlamydia adj4 trachomatis).ti,ab,kf.	18584
12	C. trachomatis.ti,ab,kf.	7282
13	chlamydiasis/	17643
14	(Chlamydia* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	14506
15	Mycoplasma genitalium/	2894
16	(Mycoplasma adj4 genitalium).ti,ab,kf.	2438
17	M. genitalium.ti,ab,kf.	1220
18	Mycoplasma hominis/	3095
19	(Mycoplasma adj4 hominis).ti,ab,kf.	2495
20	M. hominis.ti,ab,kf.	1421
21	mycoplasmosis/ or mycoplasma hominis infection/	2472
22	(Mycoplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	6926
23	Ureaplasma urealyticum/ or Ureaplasma parvum/	3614
24	(Ureaplasma adj4 urealyticum).ti,ab,kf.	2852
25	U. urealyticum.ti,ab,kf.	1179
26	(Ureaplasma adj4 parvum).ti,ab,kf.	684
27	U. parvum.ti,ab,kf.	345
28	Ureaplasma infection/	752
29	(Ureaplasma* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	774
30	Trichomonas vaginalis/	9011
31	(Trichomonas adj4 vaginalis).ti,ab,kf.	6836
32	T. vaginalis.ti,ab,kf.	2854
33	trichomoniasis/	7233
34	(Trichomona* adj4 Infection*).ti,ab,kf.	1856

No.	Search term	Results
35	trichomoniasis.ti,ab,kf.	4737
36	or/4-35	91898
37	urethritis/ or nonspecific urethritis/	8599
38	Urethr*.ti,ab,kf.	87477
39	urin*.ti,ab,kf.	850375
40	urogenital*.ti,ab,kf.	26404
41	genital*.ti,ab,kf.	115257
42	Dysuria/	18076
43	dysuri*.ti,ab,kf.	10024
44	((burn* or itch* or pain*) adj4 (urinat* or pee* or micturat*)).ti,ab,kf.	2077
45	((pain* or sw#ll*) adj4 testicle*).ti,ab,kf.	275
46	((discharge or secret*) adj4 (peni* or urethr*)).ti,ab,kf.	1908
47	or/37-46	1026932
48	delafloxacin*.ti,ab,kw.	263
49	delafloxacin/	475
50	48 or 49	500
51	(3 or (36 and 47)) and 50	10
52	exp animal/ not exp human/	5989381
53	(conference abstract or conference review or editorial).pt.	5838795
54	51 not 52	10
55	54 not 53	10
56	55 and 2000:2025.(sa_year).	10

6.1.3.5 Referenzlistenscreening

6.1.3.5.1 C. trachomatis

6.1.3.5.1.1 Systematische Reviews

Publications	Search period	Batteiger 1989*	Geisler 2015	Hammerschlag 1993	Kitchen 1990	Laurahanta 1993	Lister 1993	Manhart 2013	Martin 1992	Pereira 1994*	Schwebke 2011	Stamm 1995	Steingrímsson 1994	Beyda (2014) ²	Takahashi (2014)	Jang (2003)*	Nilsen (1992)	Whatley (1991)	Geisler, 2012	Topic, 2006*	Unemo, 2015*	Nilsen, 2016 ²	Stamm, 2007	Takahashi, 2011 ²	Ito, 2012 ²	Takahashi, 2013 ²	
Krahn J. Non-standard treatment for uncomplicated Chlamydia trachomatis urogenital infections: a systematic review. BMJ Open 2018;8:e023808. doi:10.1136/bmjopen-2018-023808	01/2006 – 08/2017																										
Mohammadzadeh F. “Urogenital chlamydia trachomatis treatment failure with azithromycin: A meta-analysis” Int J Reprod BioMed 2019; 17: 603–620. https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5093	1991 - 2018																										
Páez-Canro C. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD010871. DOI: 10.1002/14651858.CD010871.pub2.	Inception – 06/2018																										
S3-LL MUM	2000-11/2022	A*		A*	A*	I	I		I	A*		I	I	A ³		A*	I	A*	A1	A1	A*		A*	A*	A*	A*	
CDC																											

Abbreviations and colour keys

A* sample size insufficient; ² non-RCT; A¹ wrong population, A³ RQ already evaluated in RCTs, I included

	identified		Not identified due to publication date		Identified, but excluded		Not identified, but potentially important		subsequently included		Reference checked, excluded
--	------------	--	--	--	--------------------------	--	---	--	-----------------------	--	-----------------------------

6.1.3.5.1.2 CDC¹⁴⁸

Publications	Decision	Year	Comment
Kong FY, Tabrizi SN, Law M, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Infect Dis</i> 2014;59:193–205. PMID:24729507 https://doi.org/10.1093/cid/ciu220	Excl.		Publication date
Páez-Canro C, Alzate JP, González LM, Rubio-Romero JA, Lethaby A, Gaitán HG. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2019;1:CD010871. PMID:30682211 https://doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2	Incl.	2019	identified
Dukers-Muijers NHTM, Wolffs PFG, De Vries H, et al. Treatment effectiveness of azithromycin and doxycycline in uncomplicated rectal and vaginal Chlamydia trachomatis infections in women: a multicentre observational study (FemCure). <i>Clin Infect Dis</i> 2019;69:1946–54. PMID:30689759 https://doi.org/10.1093/cid/ciz050	Excl.		female
Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, et al. Doxycycline versus azithromycin for the treatment of rectal chlamydia in men who have sex with men: a randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis</i> 2021;ciab153. PMID:33606009 https://doi.org/10.1093/cid/ciab153	Excl.		localisation
Dukers-Muijers NH, Schachter J, van Liere GA, Wolffs PF, Hoebe CJ. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women and men? Evidence and opinion. <i>BMC Infect Dis</i> 2015;15:533. PMID:26576538 https://doi.org/10.1186/s12879-015-1280-6	Excl.		localisation
Marcus JL, Kohn RP, Barry PM, Philip SS, Bernstein KT. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae transmission from the female oropharynx to the male urethra. <i>Sex Transm Dis</i> 2011;38:372–3. PMID:21183864 https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182029008	Excl.		No therapy evaluated
Manavi K, Hettiarachchi N, Hodson J. Comparison of doxycycline with azithromycin in treatment of pharyngeal chlamydia infection. <i>Int J STD AIDS</i> 2016;27:1303–8. PMID:26511655 https://doi.org/10.1177/0956462415614723	Excl.		localisation
Rank RG, Yeruva L. An alternative scenario to explain rectal positivity in Chlamydia-infected individuals. <i>Clin Infect Dis</i> 2015;60:1585–6. PMID:25648236 https://doi.org/10.1093/cid/civ079	Excl.		localisation
Geisler WM, Koltun WD, Abdelsayed N, et al. Safety and efficacy of WC2031 versus vibramycin for the treatment of uncomplicated urogenital Chlamydia trachomatis infection: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial. <i>Clin Infect Dis</i> 2012;55:82–8. PMID:22431798 https://doi.org/10.1093/cid/cis291	Excl.		No gender-specific results, male < 50%

6.1.3.5.2 N. gonorrhoeae

6.1.3.5.2.1 Systematische Reviews

Publications	pathogen	AMSTAR-2-Bewertung	Search period	Verdon 1993	Aplasca De Los Reyes 2001	Barbee 2013	Gratrix 2013	Handsfield 1991	Hjeltnesvoll 2012	Hook III 1997	Kuhlwein 1989	McMillan 2007	Miller Jr 1997	Moran 1995	Mroczkowski 1997	Plourde 1992	Portilla 1992	Ramus 2001	Sathia 2007	Singh 2015	Dunnett 1992	Megran 1990	Deguchi 2003	Holdcroft 1992	
Yang, K. J. Effectiveness of Cefixime for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae Infection at 3 Anatomic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually Transmitted Diseases Mar 01 2023;50(3):131-137 -from TiAb-Screening Diagnostic-Review-	NG	Critically low	01/1980 – 12/2021																						
Tanvir SB, Qasim SSB, Shariq A, et al. Systematic review and meta-analysis on efficacy of cefixime for treating gonococcal infections. Int J Health Sci (Qassim) 2018; 12:90–100. PMID: 30202413 -From reference list Yang 2023-	NG	Critically low	1946 – 12/2017																						
S3-LL MUM	NG		2000 - 11/2022	A2	A1	A	A2	(E)	A*	(E)	A4	A2	A1	A	A1	A2	A2	A1	A2	A	(E)	(E)		A3	

Abbreviations and colour keys

* wrong research question; A wrong study design; A1 wrong population; A2 wrong localization; A3 duplicate, A4 sample size insufficient, (E) Einschluss ohne systematische Aufbereitung

Identified	Not identified due to publication date	Identified, but excluded	Not identified, but potentially important	subsequently included	Reference checked, excluded
------------	--	--------------------------	---	-----------------------	-----------------------------

6.1.3.5.2.2 CDC¹⁴⁸

Publications	Decision	Year	Comment
Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, Nichols T, Ison CA, Livermore DM. Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? J Antimicrob Chemother 2010;65:2141–8. PMID:20693173 https://doi.org/10.1093/jac/dkq289	Excl.		Study design
Connolly KL, Eakin AE, Gomez C, Osborn BL, Unemo M, Jerse AE. Pharmacokinetic data are predictive of in vivo efficacy for cefixime and ceftriaxone against susceptible and resistant Neisseria gonorrhoeae strains in the gonorrhea mouse model. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01644-18. PMID:30642924 https://doi.org/10.1128/AAC.01644-18	Excl.		Animals

Publications	Decision	Year	Comment
Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. <i>J Chemother</i> 2004;16(Suppl 3):1–19. PMID:15334827 https://doi.org/10.1080/1120009X.2004.11782371	Excl.		Study design
Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. <i>Clin Infect Dis</i> 1995;20(Suppl 1):S47–65. PMID:7795109 https://doi.org/10.1093/clinids/20.Supplement_1.S47	Excl.		Non-SR
Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and treatment of gonorrhoea. <i>Methods Mol Biol</i> 2019;1997:37–58. PMID:31119616 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9496-0_3	Excl.		Book chapter
Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. <i>Clin Infect Dis</i> 2014;59:1083–91. PMID:25031289 https://doi.org/10.1093/cid/ciu521	Incl.	2014	Identified in De-novo-Recherche
Ross JDC, Brittain C, Cole M, et al.; G-ToG trial team. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2019;393:2511–20. PMID:31056291 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32817-4	Incl.	2019	identified in De-novo-Recherche
Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. <i>Euro Surveill</i> 2011;16:19833. PMID:21492528	Excl.		Case reports
SinghV, Bala M, Bhargava A, Kakran M, Bhatnagar R. In vitro efficacy of 21 dual antimicrobial combinations comprising novel and currently recommended combinations for treatment of drug resistant gonorrhoea in future era. <i>PLoS One</i> 2018;13:e0193678. PMID:29509792 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193678	Excl.		Study design

6.1.3.5.3 M. genitalium

6.1.3.5.3.1 CDC¹⁴⁸

Publications	Decision	Year	Comment
Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline-moxifloxacin and doxycycline 2.5g azithromycin for the treatment of <i>Mycoplasma genitalium</i> infection: efficacy and tolerability. <i>Clin Infect Dis</i> 2020;71:1461–8. PMID:31629365 https://doi.org/10.1093/cid/ciz1031	Excl.		Identified and excluded in FT-Screening
Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating <i>Mycoplasma genitalium</i> infection. <i>Int J STD AIDS</i> 2017;28:1106–14. PMID:28118803 https://doi.org/10.1177/0956462416688562	Excl.	2017	AMSTAR-2: critically low
Mondeja BA, Couri J, Rodríguez NM, Blanco O, Fernández C, Jensen JS. Macrolide-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> infections in Cuban patients: an underestimated health problem. <i>BMC Infect Dis</i> 2018;18:601. PMID:30486786 https://doi.org/10.1186/s12879-018-3523-9	Excl.		Identified and excluded in TiAb-screening
Xiao L, Waites KB, Van Der Pol B, Aaron KJ, Hook EW 3rd, Geisler WM. <i>Mycoplasma genitalium</i> infections with macrolide and fluoroquinolone resistance-associated mutations in heterosexual African American couples in Alabama. <i>Sex Transm Dis</i> 2019;46:18–24. PMID:29979336 https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000891	Excl.		Identified and excluded in TiAb-screening

6.1.3.5.4 T. vaginalis

6.1.3.5.4.1 CDC

Publications	Decision	Year	Comment
Loo SK, Tang WY, Lo KK. Clinical significance of Trichomonas vaginalis detected in Papanicolaou smear: a survey in female Social Hygiene Clinic. Hong Kong Med J 2009;15:90–3. PMID:19342733	Excl.		Female
Howe K, Kissinger PJ. Single-dose compared with multidose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: a metaanalysis. Sex Transm Dis 2017;44:29–34. PMID:27898571 https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000537	Excl.		Female
Kissinger P, Mena L, Levison J, et al. A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole or the treatment of Trichomonas vaginalis among HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:565– PMID:21423852 https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181eda955	Excl.		Female
1106. Wood BA, Monro AM. Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole in women after single large oral doses. Br J Vener Dis 1975;51:51–3. PMID:1092424 https://doi.org/10.1136/sti.51.1.51	Excl.		Female
Viitanen J, Haataja H, Männistö PT. Concentrations of metronidazole and tinidazole in male genital tissues. Antimicrob Agents chemother 1985;28:812–4. PMID:4083864 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4083864/	Excl.		Outcome/ research question not relevant
Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose treatment of trichomoniasis. J Int Med Res 1982;10:129–30. PMID:7067925 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7067925/	Excl.	1982	Female
Mati JK, Wallace RJ. The treatment of trichomonal vaginitis using a single dose of tinidazole by mouth. East Afr Med J 1974;51:883–8. PMID:4616829 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4616829/	Excl.	1974	female
Anjaeyulu R, Gupte SA, Desai DB. Single-dose treatment of trichomonal vaginitis: a comparison of tinidazole and metronidazole. J Int Med Res 1977;5:438–41. PMID:590601	Excl.		Female
Apte VV, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicentre study. Drugs 1978;15(Suppl 1):43–8. PMID:657995 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/657995/	Excl.		Female
O-Prasertsawat P, Jetsawangsi T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis 1992;19:295–7. PMID:1411848 https://doi.org/10.1097/00007435-199209000-00011	Excl.		Female
Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with Trichomonas vaginalis in men. Br J Vener Dis 1978;54:81–3. PMID:305809 https://doi.org/10.1136/sti.54.2.81	Incl.	1978	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305809/
Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD000218. PMID:12804391	Excl.		Female

6.2 Ergebnisse der Bewertung der Verzerrungsrisiken

6.2.1 Erregerepidemiologie der Urethritis

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
Abraham et al. 2013 ¹⁹	0	The study was conducted in a single center (university hospital), therefore the sample is not considered to be representative of the national population of male patients with urogenital NG infection.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of male patients with urogenital NG infection was not assessed.	0	The study retrospectively included patients, not a random sample based on a census.	1	All samples for gonococcus diagnostics submitted over 10 years at the University Hospital Dresden were analyzed.	1	Swabs were collected directly from the patients.	1	Data from men who had a urogenital NG infection were reported separately. This fits our case definition of confirmed urethral pathogen (with co-infections reported).	1	1 for CT coinfection; 0 for UU and MH coinfection	For detection of NG, PCR (n=159) or culture (n=50) was used. For detection of CT, PCR was used. For detection of MH and UU, culture was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	We detected no errors in reporting the numerators and denominators.	2	Single center retrospective patients, no assessment of representativeness, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM or PLWH.
Agacfidan et al. 2001 ²⁰	0	The study was conducted in a single center (university hospital), therefore the sample is not considered to be representative of the national population of male patients with symptoms	0	Consecutive patients willing to participate were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of male patients with symptoms or	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs or first-void urine specimens were collected from each patient.	1	Patients with symptoms or signs of urethritis were included.	1	LCR (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) was performed for detection of CT and LCR and culture were performed for detection of NG.	1	Urethral swabs were collected; but, if refused, first void urine was collected. No separate analyses for the different collection modalities; however, sensitivity and specificity of urine and swab sampling is	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	We detected no errors in reporting the numerators and denominators.	2	Single center consecutive patients, no assessment of representativeness, no data on non-responders, N. gonorrhoea was only evaluated for those who denied having had contact with a commercial sex worker,	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		or signs of urethritis.		signs of urethritis was not assessed.											deemed to be comparable.								no rationale given for that, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM or PLWH.
Anagrius et al. 2005 ²¹	0	The study was conducted in a single center (STI clinic in a university hospital), therefore the sample is not considered to be representative of the national population of male patients with symptoms of urethritis and exclusion of NG.	0	Consecutive patients willing to participate were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of male patients with symptoms of urethritis and exclusion of NG was not assessed.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were collected from male patients.	1	Patients with symptoms of urethritis (dysuria, urgency or discharge) were reported separately.	1	PCR tests were used for both the detection of CT and MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	We detected no errors in reporting the numerators and denominators.	2	Single center consecutive patients, no assessment of representativeness, no data on non-responders, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM or PLWH.	
Andersson et al. 2021 ²²	0	The study was conducted in a single center (STI clinic in a university hospital), therefore the sample is not considered to be representative of	0	Consecutive patients willing to participate were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Self-collected urine samples were included.	1	Patients with symptoms of urethritis (discharge, dysuria, and/or urethral burning) were reported separately. This fits our case definition.	1	PCR of urine was performed for the detection of the pathogens.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	0	Partly only percentages are reported. The number of symptomatic patients reported in the abstract and in	2	Single center consecutive patients, no assessment of representativeness, no data on non-responders, no information on relevant characteristics such as	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the national population of male patients with symptoms of urethritis.		population of male patients with symptoms of urethritis was not assessed.		on a census.												prevalence of urethral infections.		the text body differ from each other.		proportion of MSM or PLWH.
Annan et al. 2009 ²³	0	The study was conducted in four HIV/GUM clinics, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of MSM with confirmed urethral CT infection.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of MSM with urogenital CT infection was not assessed.	0	The study retrospectively included patients from four clinics, not a random sample based on a census.	1	All samples from a time period were analysed and MSM with a CT infection included retrospectively.	1	The swabs were collected directly from the patients.	1	Patients with confirmed urethral CT infection were included in our analysis.	1	A NAAT was used for detection of CT; as it had not been established for rectal sites, a CT real-time polymerase chain reaction (PCR) assay developed by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) was used to confirm that the sample was positive.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral and rectal infections.	0	In text it is reported that 15 men were infected with urethral and rectal chlamydia, while in Table 4, it is stated that 17 men had concurrent urethral and rectal chlamydia.	2	Study included data from 4 GUM clinics in the UK; no information given, why these 4 STI clinics were included; no assessment or discussion of representativeness; one questionable discrepancy concerning the number of co-infections at different sites.
Arnot et al. 2006 ²⁴	0	The study was conducted in one department, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with urogenital	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based	1	All samples from a time period were analysed and men with a urethral CT infection included retrospectively.	1	First-void urine and urethral material were taken directly from the patients.	1	Patients with confirmed urethral CT infection were included in our analysis.	0	Urethral material was used to perform microbiological culture of NG	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of	0	In text it is reported that overall, 479 men had a CT-infection, but the data of MSM and MSW in text do not add	2	Study included data from 1 GUM clinics in the UK; no assessment or discussion of representativeness; one questionable discrepancy concerning the numbers of MSM and

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		confirmed urethral CT infection.		CT infection was not assessed.		on a census.																	MSW that do not sum up to the overall sample of positive tests.
Asenjo et al. 2017 ²⁵	0	The study was conducted with samples from two different areas in Madrid; however, no data on the completeness of coverage are reported, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with confirmed urethral CT or NG infection.	1	Samples were probably retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with urogenital CT or NG infection was not assessed.	0	The study retrospectively (probably) included samples from two regions in Madrid, not a random sample based on a census.	0	It remains unclear, whether samples were included prospectively or retrospectively and, whether all samples were included or any form of selection or consent applied.	1	Urine was collected directly from the patients.	1	For our purpose, cases were defined as confirmed urethral infection with CT or NG, confirmed by PCR.	1	PCR of urine was used for the detection of NG and CT. Molecular testing was used for the detection of resistance of MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from two regions in Madrid, Spain; however, the representativeness and completeness of these samples remains unclear; relevant data such as the proportion of MSM or PLWH were not reported as well as what symptoms were used as an inclusion criterion.	
Gentamicin for the Treatment of Gonorrhoea (GTog) trial Ayinde et al. 2021 ²⁶	1	The study recruited patients from 14 sexual health clinics across England; the target population	1	Data were obtained from male pat. with symptoms of urethritis who tested positive for NG at 14 sexual	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine or urethral swabs were collected directly from the patients.	1	Patients included in the study had symptoms of urethritis and a positive NAAT test.	1	NAAT was used to detect both NG and CT.	1	Patients who were confirmed to be positive for N. gonorrhoeae at one of the genital sites tested (urethra, urine)	1	As the authors report the baseline characteristics, they appropriate	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	1	Study included data from 14 sexual health clinics across England; however, the data on	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		could therefore be close to being representative for the national patients with confirmed gonorrhoea.		health clinics across England.		random sample based on a census.										were included. No separate analyses for the different collection modalities; however, sensitivity and specificity of urine and swab sampling is comparable.		ately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.					age, HIV status, sexual orientation were not reported separately for the male participants who we included in our review.
Bakken et al. 2007 ²⁷	0	The study recruited patients from two universities (Oslo, Trondheim); the target population could therefore be close to being representative for the national student population, however, probably not for the general patients with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients willing to participate were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of male patients with symptoms or signs of urethritis was not assessed, and is probably not given since the participants were recruited from universities.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine was collected directly from the participants.	1	Sexually active men aged 18 to 30 years were recruited. For our study, the case definition was: symptoms of urethritis (1. genitourinary symptoms in the last 30 days, 2. burning sensation, 3. discharge).	1	PCR was used for the detection of CT.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from 2 universities in Norway; no assessment or discussion of representativeness, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM or PLWH.	
Bellinato et al. 2021 ²⁸	0	The study was conducted with	0	Patients were retrospectively included in the	0	The study retro-	1	All samples from a time period were	1	First void-urine was col-	1	The study included cases of NAAT-con-	1	For detection of NG, CT and MG, NAAT of first-void urine	1	Yes	1	As this was a cross-	1	No errors in the reporting	2	Study included data from one university	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		retrospectively included patients from one university hospital; no data on the completeness of coverage are reported, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with confirmed bacterial urethritis.		study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with confirmed bacterial urethritis was not assessed.		specitively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.		analysed and included retrospectively.		lected directly from the patients.		irmed urethritis of male patients.		was performed.									hospital in Italy; no assessment or discussion of representativeness, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM.
Benn et al. 2007 ²⁹	0	The study was conducted in various departments, however, the sample is not considered to be representative of the national population of MSM with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients attending for routine diagnostics were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of MSM with symptoms or signs of urethritis was not assessed.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral samples were collected directly from the patients.	1	Data were obtained from male pat. attending a GUM clinic for routine STI testing in London. We only included data from patients with urethral symptoms.	1	LCR was performed for the detection of NG and CT.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one or more clinics in London (although this is not clearly reported); no assessment or discussion of representativeness.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Berntsson et al. 2010 ³⁰	0	The study recruited from three hospitals, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with microscopic NGU.	0	Consecutive patients attending for routine diagnostics were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with microscopic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine and urethral smears were collected directly from the participants.	1	Men with microscopic urethritis, defined as 5 polymorphonuclear leukocytes per high power field in 5 fields in a methylene-blue-stained smear of urethral secretion	1	PCR was used for the detection of EBV, HSV-1, HSV-2, CMV, Adenovirus, CT, MG, UU. None of the included patients or controls had Gram-negative diplococci in their urethral smear and testing for gonococcal infection was not carried out.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from consecutive patients of three STI clinics in Sweden; no assessment or discussion of representativeness.
Björnelius et al. 2000 ³¹	0	The study recruited from one hospital, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with microscopic and/or symptomatic NGU.	0	Consecutive patients attending for routine diagnostics were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with microscopic and/or symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were collected directly from the patients.	1	The study included men with clinical signs of urethritis, i.e. five or more polymorphonuclear leukocytes per high power field. We only included men with symptoms of urethritis for our analysis.	1 for MG, 0 for CT	PCR of urethral smears was used for detection of MG. For CT it was unclear whether only cell culture or also PCR was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral (co-) infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from consecutive patients of one clinic in Sweden; no assessment or discussion of representativeness, no data on relevant variables such as sexual orientation or percentage PLWH.
Bosnjak et al. 2012a ³²	0	The study recruited from one	0	Consecutive patients attending for	0	The study included	0	No information on	1	Urine and urethral swab samples were	0	Male patients with urethritis. No definition	1	PCR was used for the detection of CT.	1	yes	1	As this was a cross-	1	No errors in	2	Study included data from only

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		hospital, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.		routine diagnostics were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.		consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.		the number and characteristics of non-responders.	1	collected directly from the patients.		given how the original diagnosis of "urethritis" was made.						1	sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	the reporting of the overall prevalence were detected.	2	one clinic in Croatia; it is not defined how the original diagnosis of "urethritis" was made; no assessment or discussion of representativeness, no data on relevant variables such as sexual orientation or percentage PLWH.
Bosnjak et al. 2012b ³²	0	The study recruited from one hospital, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients attending for routine diagnostics were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were collected directly from the patients.	0	Male patients with urethritis. No definition given how the original diagnosis of "urethritis" was made.	0	DFA was used for the detection of CT.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one clinic in Croatia; it is not defined how the original diagnosis of "urethritis" was made; DFA was used to ascertain the infection status; no assessment or discussion of representativeness, no data on relevant variables such as sexual orientation or	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
																						percentage PLWH.
Braam et al. 2022 ³³	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients attending because of urethritis symptoms were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	There was no information regarding non-response bias given. Although the authors analyse non-responders in terms of their follow-up survey, this is not relevant for the present review question.	1	First-void urine was collected directly from the patients.	1	Male patients with urethritis, defined as dysuria, discharge, or urethral discomfort accompanied by the presence of >10 leucocytes per high-power field in Gram stains of urethral discharge.	1	NAAT was used for the detection of NG, CT, MG and TV and PCR was used for the detection of TV.	1	yes	1	The authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from consecutive patients of one STI clinics in Amsterdam; no assessment or discussion of representativeness of the sample that was included in our review.
Carne et al. 2013 ³⁴	0	The study was conducted with retrospectively included patients from one hospital; no data on the completeness of covery are reported, and the sample is not considered to be representative of the national population	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with confirmed bacterial urethritis was not assessed.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	0	Patients were included retrospectively without need to provide consent, therefore we assume that all samples from the time period were analysed and men with a urethral confirmed infection in-	1	Urethral swabs were collected directly from the patients.	1	Patients attending a GUM clinic in the UK. We only included data on men with a specific pathogen (NG, CT, MG) urethral and reported coinfections.	1	PCR of urethral swabs was performed for the detection of NG, CT, MG, UU, UP, TV.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one STD clinic in the UK; no assessment or discussion of representativeness, no information on relevant characteristics such as proportion of MSM.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		of men with confirmed bacterial urethritis.						cluded retrospectively.															
Chra et al. 2018 ³⁵	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine and urethral swabs were collected directly from the patients.	1	The study included all symptomatic adult males and females and all asymptomatic adult males and females seeking to exclude an STD. We only include data from symptomatic pts., defined as clinical manifestations of urethritis (urethral discharge and/or dysuria and/or urethral pruritus), into our analysis.	1	For MG and CT; 0 for NG, UU, UP, MH	For detection of MG, PCR of urine and urethral swabs was performed. For detection of coinfection with NG, UU, MH, culture was performed. For detection of coinfection with CT, PCR of urine and urethral swab was performed.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STD clinic in Greece. Culture was performed for detection of NG, UU and MH; no assessment or discussion of representativeness, no information on relevant characteristics such as proportion of PLWH.
Coble et al. 2006 ³⁶	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine (for NAAT) and urethral swabs (for culture) were collected directly from the patients.	0	The study included men attending one STI clinic in Sweden and women attending two STI clinics in Sweden. We only included symptomatic men for our analysis; however, the definition of symptomatic is not clearly defined.	1	For detection of CT, PCR of first-void urine and culture of urethral swabs was performed. In case of discrepant results, a patient was considered infected with CT if PCR positive in urine, regardless whether culture was	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STD clinic in Sweden (male patients); definition of symptomatic patients is not clearly described; no assessment or discussion of representativeness.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
Cox et al. 2016 ³⁷	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine and urethral swabs were collected directly from the patients.	0	Symptomatic men with or without microscopy-confirmed non-chlamydial non-gonococcal urethritis. The type of symptoms are not clearly defined.	1	PCR of urine was performed for the detection of MG, MH, UU and UP.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STI clinic in the UK; definition of symptomatic patients is not clearly described; no assessment or discussion of representativeness, no information on relevant characteristics such as the proportion of PLWH or the age of the participants.	
De Vrieze et al. 2017 ³⁸	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine was collected directly from the patients.	1	The study included MSM visiting a STI clinic in whom a urethral and anorectal test for CT were performed. We only included data on men who were CT-positive urethral.	1	NAAT of urine was performed for the detection of CT. PCR of urine was used for genotyping of CT-serovars.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STI clinic in the Netherlands; assessment of the proportion of serovars L1-L3 in CT positive patients.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		tional population of men with urethral Chlamydia.		with urethral Chlamydia is questionable.		on a census.			1	Urethral samples were collected directly from the patients.		Men with urogenital symptoms. There is no description of the type of symptoms.	1	LCR was used for the detection of CT.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from symptomatic men in a single center in Hungary; the inclusion diagnosis is unclear, data were derived from "symptomatic males", we suppose that urethral swabs were taken from patients with urogenital symptoms; no assessment or discussion of
Deak et al. 2000 ³⁹	0	Reporting of the sampling strategy and centers included is insufficient in the study, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with urogenital symptoms.	0	Unclear whether patients were included prospectively or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national population with urethral symptoms is questionable.	0	The study included patients from one or more clinics, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral samples were collected directly from the patients.	0	Men with urogenital symptoms. There is no description of the type of symptoms.	1	LCR was used for the detection of CT.	1	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from symptomatic men in a single center in Hungary; the inclusion diagnosis is unclear, data were derived from "symptomatic males", we suppose that urethral swabs were taken from patients with urogenital symptoms; no assessment or discussion of

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
																							representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH or the age of the participants.
Desdorf et al. 2021 ⁴⁰	0	Samples were randomly selected from specimens collected by GPs in southern Jutland; it is not clear whether this can be considered representative for the national population of Denmark.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with confirmed genital CT infection is questionable.	1	Samples were randomly selected from specimens collected by GPs in southern Jutland.	0	No information on the number and characteristics of patients from whom specimens were not included; no data on the overall number of specimens.	1	Urine was collected directly from the patients.	1	Patients suspected of sexually transmitted bacterial infections. We included CT-positive patients for our analysis to report on the proportion of coinfections.	1	PCR was used for the detection of CT and MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral coinfections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from routinely analysed urinary samples from patients suspected of STIs in the region of Southern Jutland were included. We only included CT-positive men in our analysis. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH or the age of the participants.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Deza et al. 2016 ⁴¹	0	The study was conducted with retrospectively included patients from one hospital; no data on the completeness of coverage are reported, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	Retrospective inclusion of all patients who presented with symptoms of urethritis.	1	Urine and urethral swabs were collected directly from the patients.	1	Patients with symptoms suggestive of acute urethritis, defined as urethral discomfort, dysuria and/or mucopurulent or clear discharge.	0	For detection of Haemophilus spp., an indirect detection method (API20E) was used; however, sensitivity and specificity of urine and swab sampling is comparable	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infection with Haemophilus spp..	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study retrospectively analysed data from patients who reported symptoms of urethritis. We only included the proportion of HI positive patients in our analysis. No assessment or discussion of representativeness; data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH or the age of the participants were only reported for those who were positive for HI spp.
Donati et al. 2009 ⁴²	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were collected directly from the patients.	1	Men presenting clinical signs of urethritis, i.e. five or more polymorphonuclear leucocytes per high power field	0	Culture was used for the detection of CT and NG and PCR was used for the identification of CT serovars.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STD clinic in Italy; infections were confirmed using cul-

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.		terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.		random sample based on a census.																	ture. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of PLWH for the overall sample.
Esen et al. 2017 ⁴³	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swab samples were obtained from all patients.	1	Men with urethral discharge, dysuria or pruritus were included.	1	For detection of C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, U. urealyticum, M. hominis and T. vaginalis, PCR of urethral swab samples was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one hospital in Turkey. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH among the participants.	
Frej-Mądrzak et al. 2015 ⁴⁴	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of	0	It is not clear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study included patients referred to one clinic, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swab samples were obtained from all patients.	0	Patients with symptoms of urethritis (burning, itching), urethral inflammation and leucocyturia in the urine. The authors refer to the patients as having NGU, however they do not report	0	For detection of C. trachomatis, direct immunofluorescence was performed.	0	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one hospital in Poland; the authors refer to the patients as having NGU but do not report on whether and how gonor-	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		men with symptomatic urethritis.		population of men with symptoms of urethritis is questionable.																			rhea was excluded. No data on the proportion of MSM or PLWH; age only reported for the overall sample including female participants.
Frolound et al. 2016 ⁴⁵	0	The study recruited patients from three STI clinics in Stockholm, however, the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine was collected from the patients.	1	Patients who had dysuria, self-reported or observed urethral discharge and a urethral smear showing ≥ 10 polymorphonuclear leukocytes (PMNL) per high-power (× 1,000) microscopic field (hpf). Those with microscopic gonorrhoea were excluded.	1	PCR of first-void urine was used for the detection of CT, MG, UU, UP, TV, adenovirus, S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis and HSV-1/2.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from three STI clinics in Sweden. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of PLWH among the participants.	
Gambini et al. 2000 ⁴⁶	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of	0	It is not clear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swab samples were obtained from all patients.	1	Symptomatic urethritis defined as presence of mucopurulent or purulent discharge and Gram stain of urethral secretion demonstrating less (?) than five leukocytes per oil-immersion	MG and CT: 1 UU: 0	For detection of C. trachomatis and M. genitalium PCR of urethral swabs was performed. However, for detection of U. urealyticum culture was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one hospital in Italy. Unclear, why microscopic evidence of urethritis was defined as less than five leukocytes per oil-immersion	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		men with symptomatic urethritis.		population of men with symptoms of urethritis is questionable.																			field. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of PLWH among the participants.
Goldenberger et al. 2006 ⁴⁷	0	The study analysed samples from private general physicians in the Zurich area of Switzerland; however, no information is given on the representativeness of the sample, and it is therefore not considered to be representative of the national population of men with urethral chlamydia infection.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with urethral Chlamydia infection is questionable.	0	The study retrospectively included samples from several private GPs in Switzerland, however, the selection of GPs was not a random sample based on a census.	0	There is no information given whether all CT-positive urogenital specimens were included.	1	Urogenital samples (swab or urine) were obtained from all patients.	1	Patients with C. trachomatis-positive urogenital specimens were included.	1	Real-time PCR assay (Taq-Man) was used for detection of CT serovars. The authors report good values for sensitivity and specificity.	1	Yes (urogenital samples, either swab or urine)	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of L2 serovar prevalence among Chlamydia positive samples.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included samples from private GPs in the region of Zurich, Switzerland. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM and PLWH among the participants.	
Gottesman et al. 2017 ⁴⁸	0	The study recruited patients	0	Consecutive patients	0	The study included	0	No information on	1	First-voided urine specimens were	1	Patients who had sympto-	1	Multiplex PCR testing for C. trachomatis,	1	Yes	1	As this was a cross-	1	No errors in	2	Study included data from only	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.		were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.		patients from one clinic, not a random sample based on a census.		the number and characteristics of non-responders.	1	collected from all men, 2 h post-urination	1	matic urethritis (i.e. discharge, dysuria, or penile irritation) and whose urethral Gram stain smear demonstrated 5 or more polymorphonuclear leukocytes per oil-immersion field were included.	1	N. gonorrhoeae, M. genitalium, M. hominis, Ureaplasma, T. vaginalis.	1	Yes	1	sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	the reporting of the overall prevalence were detected.	2	one clinic in Israel. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of PLWH among the participants.
Guschin et al. 2015 ⁴⁹	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained directly from the patients.	1	We included data from male patients with urethral symptoms (not further specified).	1	The male patients were clinically examined and two urethral swabs were sampled from each patient, i.e. for microscopy and PCR, respectively.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one hospital in Russia. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH among the participants.
Harding-Esch et al. 2019 ⁵⁰	0	The study recruited patients from three STI clinics, therefore the sample is not considered to be representative of	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Data were collected directly from the pts.	1	We included data from symptomatic men in our analysis, defined as one or more of: discharge (clear or cloudy liquid from penis); irritation	1	For detection of CT and NG, the RPA CT/NG assay and a routine clinic NAAT were performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from symptomatic men who were screened at three STI clinics in the UK. No assessment or discussion of

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the national population of men with symptomatic urethritis.		population with symptomatic urethritis is questionable.		of participants based on a census or of STI clinics.			1	Urethral swabs and self-collected first void urine samples were collected directly from the patients.	0	at top of penis; itching; needing to pass urine more often than usual; pain/burning when urinating.	1		1	Yes	1	point prevalence of urethral infections.	1		2	representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH among the participants.
Harding-Esch et al. 2017 ⁵¹	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	It is not clear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	The study included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs and self-collected first void urine samples were collected directly from the patients.	0	Men with symptoms suggestive of urethritis were included. It is, however, not specified how the authors defined this.	1	For detection of C. trachomatis and N. gonorrhoeae, NAAT of first-void urine was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one sexual health clinic in the UK. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH among the participants or the participants' age.
Department of Health chlamydia screening pilot study in Portsmouth Harindra et al. 2002 ⁵²	0	Male patients included in this study were partners of female patients tested positive for Chlamydia in a large	0	Given that it is unclear how the initial screening study recruited participants, it remains unclear how representative the present sample	0	It is unclear how the initial screening study recruited their participants.	1	Less than ten percent of the male partners declined screening.	1	Data were collected directly from the pts.	1	We only used data from those who had a confirmed genital Chlamydia infection.	0	ELISA was performed for detection of CT. Culture was performed for detection of NG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from male partners of women who tested positive for genital Chlamydia in a large screening study. We used data from

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		opportunistic screening programme in Portsmouth. However, the representativeness of the male sample included remains unclear.		of male partners of female patients with Chlamydia is.																		men who had a confirmed genital CT infection. No assessment or discussion of representativeness, no data on relevant sample characteristics such as the proportion of PLWH among the participants or the participants' age.
Hetem et al. 2021 ⁵³	0	The study recruited patients from two STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Data were collected directly from the pts.	1	We included data from men who had urethral symptoms (dysuria and/or discharge) and who were tested negative for CT and NG.	1	NAAT of first-void urine was performed for detection of MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections with MG in patients who tested negative for CT and NG.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from two STI clinics in the Netherlands. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM, PLWH and the age of participants.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Hilmarsdóttir et al. 2020 ⁵⁴	1	The study recruited patients from two STI clinic; however, the authors report that they serve more than 85% of the STI patients in Iceland; therefore the sample is considered to be somehow representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	1	Single center but: The STI clinic of Landspítali University Hospital, Reykjavik, is the only one in Iceland. It serves more than 85% of the country's 360,000 people and requests roughly 36% of all C. trachomatis/Neisseria gonorrhoeae testing that is performed at Landspítali's Department of Microbiology.	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select the sample.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	first void urine was collected from the pts.	1	Male patients with symptomatic urethritis, defined as, self-reported dysuria and urethral discharge.	1	NAAT of first-void urine was performed for detection of M, CT and NG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	1	Study included data from male pat. attending a STI clinic in Iceland that serves around 85% of the STI patients in the iceland. However, there is no assessment or discussion of representativeness, no data on the proportion of PLWH among the sample.
Horner et al. 2001 ⁵⁵	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral smears and first pass urine specimens were collected from the patients.	1	Male patients who had an NGU (reported symptoms of urethritis (dyscharge, dysuria, penile irritation, genital discomfort), had a positive microscopy showing urethral inflammation and who did not have an infection with NG (culturally excluded).		CT and Ureaplasmas: 0; MG: 1	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one GUM clinic in the UK.No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Horner et al. 2002 ⁵⁶	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral smears and first pass urine specimens were collected from the patients.	1	Male patients who had an NGU (reported symptoms of urethritis (dyscharge, dysuria, penile irritation, genital discomfort) and who did not have an infection with NG (culturally excluded)).	0	CT and Urea-plasmas: 0; MG: 1	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with NGU.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one GUM clinic in the UK. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM, PLWH and the age of participants.
Hovhannysyan et al. 2007 ⁵⁷	0	The study recruited patients from three clinics, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the characteristics of non-responders (132/539 = >20%).	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	1	Men with clinically confirmed, simple acute urethritis, described as acute urethral discharge.	0	Microscopy of urethral swabs was conducted for the detection of NG. Culture of urethral swabs was performed for susceptibility testing only in patients with positive microscopy.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral gonorrhoea in urethritis patients.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men attending three STI clinics in three regions of Armenia. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM,

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
																							PLWH and the age of participants.
Iwuji et al. 2008 ⁵⁸	0	The study recruited patients from one GUM clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of HIV-positive men with symptoms of urethritis.	0	Unclear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	The study included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine was collected directly from the patients.	0	It is not clearly described what the inclusion criteria ("HIV-infected men having STI") or definition of being symptomatic was.	1	Strand displacement assay (NAAT?) of urine was performed for the detection of CT.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in HIV-pos. patients with NGU.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from male PLWH attending one STD clinic in the UK and reported on the frequency of Chlamydia in patients with symptoms of urethritis, after having excluded patients with gonorrhoea. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM and the age of participants.	
Johannisson et al. 2000 ⁵⁹	0	The study recruited patients from various STD clinics in Western Sweden; however,	0	Unclear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the repre-	0	The study included patients from various clinics, not a random	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	A urethral smear was obtained from all patients for detection of CT and MG.	0	Male patients with urethritis based on microscopy (irrespective of symptoms), defined as 4 or more polynu-	1	PCR of a urethral swab was performed for the detection of CT and MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors	1	No errors in the reporting of the overall prevalence	2	Study included data from men attending STD clinics in Sweden; we included data obtained from	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		because it is not clear how many and which clinics were included, the sample is not considered to be representative of the national population of male patients with urethritis.		representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.		sample based on a census. However it remains unclear, how many clinics participated and how they were chosen.			1			clear leukocytes in at least 5 in methylene-blue stained smears from the urethra at high magnification (800-1000 x)	1				1	appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	0	were detected.	2	those who had a microscopically defined urethritis (irrespective of symptoms). There is no information on how the participating STD clinics were selected and how many participated. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM and PLWH, and the age of participants.
Keane et al. 2000 ¹⁰⁵	0	The study recruited patients from one SZI clinic in London; the sample is not considered to be representative of the national population of	0	Unclear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	0	No information on the characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs and first pass urine was collected from the patients.	0	The diagnosis of acute NGU was made microscopically (≥5 polymorphonuclear leucocytes per highpower microscope field (x1000) of a Gramstained urethral smear, or ≥10PMNLs/hpf	1	PCR of first pass urine (CT, MG) and urethral swabs (CT) was used for detection of the pathogens.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	0	Error in reporting the MG-positive patients with NGU in Table 1.	2	Study included data from heterosexual men attending an STI clinic in London; we included data obtained from those who had a microscopically

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		heterosexual male patients with NGU.		population of heterosexual men with NGU is questionable.					1		1	of a Gram-stained thread from a first-pass urine sample), irrespective of symptoms. NG was excluded by means of microbiology.					1	prevalence of urethral infections.				defined urethritis (irrespective of symptoms). No assessment or discussion of representativeness, no data on the sample of patients in terms of proportion of PLWH.
Khatib et al. 2015 ⁶¹	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First pass urine was obtained from the patients.	1	Men with urethritis (defined as urethral discharge, dysuria, or irritation; and with a Gram-stained urethral smear containing 5 polymorphonuclear leukocytes per highpower microscopic field).	1	PCR of first pass urine was performed for the detection of NG, CT, MG, TV and UU.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with urethritis.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from an STI clinic in the UK. The authors discuss that the sample might not be representative, given that no data on non-responders were collected, no data on relevant sample characteristics as the proportion of PLWH.
Kilic et al. 2004 ⁶²	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to	0	Unclear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of	0	The study included patients from one clinic, not a random sample	0	No information on the characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained from the male patients. In women, vaginal samples were taken	1	Patients with signs of urethral discharge and/or urethral discomfort. Patients with positive NG and urine cultures were excluded.	0	For detection of CT, DIF was performed. For detection of Ureplasma urealyticum and M. hominis, culture was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men (86%) and women (14%) attending one hospital in Turkey. DIF and culture

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.		these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.		based on a census.				from the endocervical region.								assessed the point prevalence of urethral infections in patients with urethritis.				were performed for the detection of pathogens. No data on relevant sample characteristics as the proportion of MSM or PLWH.
Koedijk et al. 2012 ⁶³	1	Given that the study recruited patients from 27 different centers, the data seem to be representative for the group they report on (MSM with confirmed urogenital infection with CT/NG and coinfections in different other anatomic locations).	1	Patients were retrospectively included in the study; given that the study recruited from 27 centres, the sample seems to be representative of the population reflected (MSM with confirmed urogenital infection with CT/NG and coinfections in different other anatomic locations).	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select the sample.	1	Retrospective inclusion of all patients who had a confirmed urethral infection with CT or NG.	1	Data were collected from urine and urethral, as well as rectal and pharyngeal swabs	1	The case definition for our purpose was 'confirmed urethral infection with CT or NG'.	1	For gonorrhoea, diagnostics were performed using nucleic acid amplification tests (NAATs), sometimes in combination with culture; for chlamydia only NAATs were used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of other site infections in patients with confirmed urethral infection.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	0	Study included data on pts. attending 27 STI centres, using a clear case definition (MSM with confirmed urethral infection and detection of coinfections at other anatomic sites). All centres providing the specified service were included into the study.
Lallemand et al. 2016 ⁶⁴	1	The study recruited participants from 18 different centers in North Rhine Westfalia;	1	Patients were consecutively included in the study; given that the study recruited from 18 centres in	0	The study included consecutive patients willing to participate,	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	urine from men	1	We contacted the authors of the study, who supplied us with information on men who reported "discharge" or	1	urine NAAT for Chlamydia	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors	1	No errors in the reporting of the overall prevalence	1	Study included data from 18 different centres in North Rhine Westfalia; however, the

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the data seem to be representative for the group they report on (men who sought HIV testing and who reported having symptoms of urethritis)		North Rhine Westfalia, the sample seems to be representative of the population reflected (men who sought HIV testing and who reported symptoms of urethritis).		not a random sample based on a census.																study recruited from patients who initially presented for an HIV test and not because of their urethritis symptoms - therefore, the representativeness of the population for our research question is limited.
Leung et al. 2006 ⁶⁵	0	The study recruited patients from three STI clinics, however, the sample is not considered to be representative of the national population of men with microscopically confirmed urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with microscopically confirmed urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	A full urogenital examination was performed. Any expressible urethral exudates were obtained with a swab from the urethral meatus. When discharge was minimal or absent, a thin cotton-topped swab was inserted 2 cm into the urethra. The swab was then rolled gently back and forth over a microscopic slide. The first 10–	1	Urethritis was diagnosed when there were at least five polymorphonuclear leucocytes (PMNL) per high power (1000) microscopic field (averaged over five fields with greatest concentration of PMNLs).	CT: 0 NG: 0 MG: 1	For detection of NG, culture was performed. For detection of CT, enzyme immunoassay, then confirmed by direct fluorescent antibody was performed. There was no information given whether detection of NG and CT was performed on urine or urethral swabs / urethral discharge. For detection of MG, PCR of urine was performed.	1	Yes; although the participating clinics partly used different assays, the test methods were all comparable.	1	Patients attending the clinics, partly with clinical signs of urethritis, at hospital visit were included (point prevalence).	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from three GUM clinics in the UK. Unclear whether culture for NG detection and enzyme immunoassay and direct fluorescent antibody for detection of CT were performed on urine or urethral swabs / discharge. No assessment or discussion of representativeness, no specific data

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
									1	15mL of urine passed (FPU) was then collected from the patients.												
Libois et al. 2018 ⁶⁶	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Unclear whether patients were included in the study pro- or retrospectively; the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select the sample.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urines were collected from the participants.	1	Men with complaints of urethritis (dysuria, urethral discomfort and/or urethral discharge)	1	For detection of NG, CT and MG, PCR of first-void urine was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with symptoms of urethritis.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one STI clinic in Belgium. No assessment or discussion of representativeness, no data on the age of the participants.
Marangoni et al. 2012 ⁶⁷	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select	1	Retrospective inclusion of all patients who had a confirmed urethral infection with CT.	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	1	Patients with confirmed urethral CT infection were included in our analysis.	0	Culture of urethral swabs was performed for the detection of CT and NG, serology was performed for the detection of HIV and syphilis. Diagnosis of genital	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men attending one STI clinic in Italy. Culture was used for detection of CT and NG. No assess-

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		the national population of men with urethral Chlamydia infection.		population of men with urethral Chlamydia infection is questionable.		the sample.																	ment or discussion of representativeness, no data on sample characteristics such as the proportion of MSM or PLWH among the participants.
Markos et al. 2007 ⁶⁸	0	The study recruited patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with urethral discharge is questionable.	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select the sample.	0	Retrospective inclusion of patients, however it is not clear whether inclusion of 200 patients was systematic.	1	Urethral swabs and first pass urine was collected from the patients.	1	We included data from the group who had urethral discharge. This is an acceptable case definition.	0 for NG; 1 for CT	For detection of NG, culture was performed. For detection of CT, NAAT was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with symptoms of urethritis.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one GUM clinic in the UK. NG was assessed with culture. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM and PLWH among the participants.	
Martin-Saco et al. 2022 ⁶⁹	0	The study recruited patients from one hospital, therefore the sample is not considered to	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of	0	No census was undertaken, no form of random selection was	1	Retrospective inclusion of all patients attending a hospital in Spain between January	1	Swabs or urines were collected directly from the patients.	1	The study included patients attending a hospital in Spain who were MG-positive.	1	Multiplex PCR of urethral, urine, rectal and other samples was performed for detection MG, NG, CT, TV.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors	1	No errors in the reporting of the overall prevalence	2	Study included data from one hospital in Spain; some non-urethral anatomical location	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.		these patients in terms of the national population of men with MG infection is questionable.		used to select the sample.		2019 to October 2020.										appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with confirmed MG infection.		were detected.		were also included (less than 15%). No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM and PLWH among the participants.
McMillan et al. 2005 ⁷⁰	0	The study included patients from one GUM clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of men with confirmed gonorrhoea.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	All patients who had attended a GUM clinic in Scotland between January 2000 and November 2003 and who had culture-proven gonorrhoea were included.	1	For detection of NG, culture of urethral material was used. For detection of C. trachomatis, in most cases, a first-voided urine specimen was taken. When a man was unable to provide a urine sample, urethral swabs were obtained.	1	Male patients (MSW and MSM separately reported) who had culture-proven urethral gonorrhoea.	1	Chlamydia-specific DNA sequences in the samples were sought by an LCR in the first 37 months of the study, and then re-checked. From February 2003, urine, urethral and rectal specimens were tested for chlamydiae using PCR. For detection of NG, culture was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of CT infections in patients with gonococcal urethritis.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from one GUM clinic in Edinburgh. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.
Mensforth et al. 2018 ⁷¹	0	The study included patients from one	0	Patients were retrospectively included in the	0	The study retro-	1	Retrospective inclusion of all	1	For detection of NG, NAAT of urethral swabs of	1	The study included both asymptomatic	1	NAAT of urethral swabs (if discharge is seen) or urine	1	Yes	1	As this was a cross-	1	No errors in the reporting	2	Study included data from only one STI

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias				
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason			
		GUM clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of men with urethritis.		study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.		specifically included patients from one clinic, not a random sample based on a census.		male patients attending a STI clinic in the UK between 1 January 2013 and 31 December 2013.		symptomatic patients and NAAT of urine for asymptomatic patients was performed.		and symptomatic male patients attending a STI clinic. We only included patients with urethral symptoms or discharge on examination for our analysis.		was performed.									of the overall prevalence were detected.		clinic in the UK. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the mean or median age of participants.
Moi et al. 2009 ⁷²	0	The study included patients from one GUM clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of men with urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptoms of urethritis is questionable.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	Retrospective inclusion of all patients that had been examined for urethritis at an STI clinic in Oslo between November 2005 and December 2007.	1	For detection of C. trachomatis and M. genitalium, DNA was isolated from 200 ml of first-void urine.	1	We included in our review data from patients who had symptoms of urethritis (discharge or dysuria).	1	PCR of first-void urine was used for both the detection of CT and MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT and MG infections in patients with symptoms of	0	The percentages reported in Table 1 are incorrect / not comprehensible for me.	2	Study included data from only one STI clinic in Norway. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH and the age of the symptomatic participants. Pro-			

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Mulligan et al. 2019 ⁷³	0	The study included patients from one GUM clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of MSM with urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine samples were obtained from the patients.	0	No specification of urogenital symptoms. No description of the mode of exclusion of NG and CT.	1	For detection of MG, PCR of first-void urine was performed. For detection of resistance-associated mutations of MG, PCR of first-void urine was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral MG infections in patients with symptoms of urethritis.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from MSM attending one STD clinic in Ireland. No description of urogenital symptoms. No assessment or discussion of representativeness, no data on the proportion of PLWH and the age of the symptomatic participants.
Ng et al. 2016 ⁷⁴	0	The study included patients from one GUM clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of MSM with urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with recurrent or persistent symptoms of	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	Retrospective inclusion of all patients who had persistent or recurrent symptoms of urethritis 30 to 90 days after empiric treatment of NGU.	1	PCR from urethral samples (unclear whether swab or urine)	1	Patients who had persistent or recurrent symptoms of urethritis 30 to 90 days after empiric treatment of NGU.	1	PCR from urethral samples (unclear whether swab or urine)	0	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT, TV	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men with persistent or recurrent symptoms of urethritis attending one STD clinic in the UK. No assessment or discussion of representativeness, no data on the

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
				urethritis is questionable.																		proportion of PLWH and the age of the overall sample.
Nolskog et al. 2019 ⁷⁵	0	The study included 15-25 year old patients from six youth clinics in Sweden, however, the sample is not considered to be representative of the national population of 15 to 25 year olds with urethral symptoms.	0	Consecutive patients (males) were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of 15 to 25 year olds with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients (males) willing to participate, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urine was obtained from the patients.	0	The authors report on urogenital symptoms, which could also include scrotal pain).	1	PCR of urine was performed for the detection of CT and MG.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections in patients with urogenital symptoms.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from 15- 25 year old males attending one of six youth clinics in Sweden. The authors did not use a case definition specific for urethritis. No assessment or discussion of representativeness, no data on the proportion of MSM or PLWH and the age in the symptomatic patients.
Orellana et al. 2012 ⁷⁶	0	The study included samples from one laboratory, therefore the sample	0	Consecutive patients were included in the study; however, the	0	The study included consecutive patients,	0	No information on the number and characteristics of	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	1	Male patients with urethral symptoms. Since participants were tested for	0	For detection of CT, immunochromatography (01/2006-05/2007) or PCR (06/2007-	0	For detection of CT, from 01/2006 to 05/2007 immunochromatography	1	As this was a cross-sectional study,	1	No errors in the reporting of the overall	2	Study included data from men at one laboratory in Spain. The sensitivity

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.		representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.		not a random sample based on a census.		non-responders.	1				1	12/2007) was performed. For detection of NG, culture was performed. For detection of TV, a direct visualisation with saline solution was performed. For detection of Ureplasma urealyticum and M. hominis, E. coli, Haemophilus spp., Candida spp., Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae, culture was performed.		1	was used, and from 06/2007 to 12/2007 PCR was used. The same mode of data collection was used for detection of the other pathogens.	1	the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	prevalence were detected.	2	and specificity of the mode of detection of pathogens is poor/unknown (culture, IST2 system, direct visualisation with saline solution). No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM, PLWH and the age of participants.
Ouzounova-Raykova et al. 2011 ⁷⁷	0	The study included samples from one clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with genital symptoms.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with genital symptoms is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	0	Men with genital complaints attending STD, family planning, and obstetrics and gynecology clinics in Sofia. However, no definition of "genital symptoms" given.	1	For detection of NG, in-house PCR method was used and positive results were confirmed using an independent PCR.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	It is unclear, what type of genital symptoms were included. Study included data from patients attending STD, family planning, and obstetrics and gynecology clinics in Sofia. No information	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
																						given on how many clinics were included or how these were selected. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM, PLWH and the age of participants.
Ovens et al. 2020 ⁷⁸	0	The study retrospectively included NGU patients from one clinic, therefore, the sample is not considered to be representative of the national population of men with NGU.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with NGU is questionable.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	Retrospective inclusion of NGU patients attending a STI clinic.	1	A multiplex PCR was performed from patient material. It is not reported whether swabs or urine was used.	1	We included data from patients with reported symptomatic NGU, based on having symptoms and microcopy of >5 polymorphonuclear lymphocytes/high-powered field on Gram-stain. In addition, to account for possible inadequate coding by staff, patients with a documented urethral discharge with or	0	For detection of MG, PCR was performed; however it is not stated what kind of clinical samples were obtained from the patients.	0	For detection of MG, PCR was performed; however it is not stated what kind of clinical samples were obtained from the patients.	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from patients attending an STI clinic with symptomatic and microscopically confirmed NGU. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
											without dysuria were also included as NGU patients. We included data of men with NGU for our analysis.											proportion of MSM, PLWH and the age of participants.
Papadogeorgakis et al. 2010 ⁷⁹	0	The study included samples from one clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with urethritis and confirmed CT infection.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with genital symptoms is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	1	Patients with clinical signs and symptoms of acute urethritis defined as the presence of urethral discharge and/or dysuria in combination with the detection of five or more polymorphonuclear leukocytes per high-power field on the intraurethral swab specimen, who tested positive for CT.	1	PCR of urethral swabs was performed for the detection of NG and CT serovars.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from patients attending an STI clinic in Greece with symptomatic and microscopically confirmed urethritis, who tested positive for CT. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.
Peters et al. 2011 ⁸⁰	0	The study retrospectively included MSM from one clinic, therefore,	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the	0	The study retrospectively included patients	1	Retrospective inclusion of MSM with symptoms of urethri-	1	For detection of the pathogens, a urethral swab was taken in case of penile	1	MSM who had dysuria or penile discharge.	1	For detection of the pathogens, PCR of urethral swabs was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study,	1	No errors in the reporting of the overall	2	Study included data from MSM who reported urethral symp-

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the sample is not considered to be representative of the national population of MSM with symptoms of urethritis.		representativeness of these patients in terms of the national population of MSM with symptoms of urethritis is questionable.		from one clinic, not a random sample based on a census.		tis attending a STI clinic.		discharge or dysuria.												toms attending one STI clinic in the Netherlands. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.
Pond et al. 2014 ⁸¹	0	The study included consecutive patients from one GUM clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral smears and first-void urine were obtained from the patients.	1	Men with symptomatic urethritis, defined as having (1) a recent history of dysuria, urethral discomfort, or urethral discharge, or visible urethral discharge on examination; (2) ≥5 neutrophils per high-power field on urethral Gram stain. Nonchlamydial NGU was defined as NGU where chlamydia	1	PCR of first-void urine was performed for the detection of NG, CT, MG and TV.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men with symptomatic urethritis attending one STD clinic in the UK. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Povlsen et al. 2002 ⁸²	0	The study included patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with urethritis symptoms.	0	The representativeness of the participants in terms of the national population with urethritis symptoms is questionable.	0	The study did not include a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	A urethral smear was obtained from all patients, stained with methylene blue, and examined by microscopy. Chlamydia trachomatis was detected by polymerase chain reaction analysis of urine samples voided after swabbing.	1	Men with symptomatic urethritis (urethral discharge and/or dysuria), after exclusion of NG.	0 for CT; 1 for UU	For detection of U. urealyticum, a PCR of urethral swabs was conducted. For detection of C. trachomatis, urethral swabs were used for culture in 1994 and in 1996, C. trachomatis was detected by PCR. Unclear how many specimens were tested by PCR or culture.	0 for CT; 1 for UU	For detection of C. trachomatis, urethral swabs were used for culture in 1994 and in 1996, C. trachomatis was detected by PCR.	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STD clinic in Sweden. There were no separate analyses/data for urethral swab and first voided urine. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.
Reinton et al. 2013 ⁸³	0	The study retrospectively included MSM (defined by having done a rectal swab) from two clinics, therefore, the sample	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of MSM with	0	The study retrospectively included patients from two clinics, not a random sample based	1	Retrospective inclusion of MSM with sconfirmed urethral pathogen.	1	First-void urine, ano-rectal swabs and oropharyngeal swabs were collected from the patients.	0	We included in our review the data from men who tested positive at the urethral site for CT, NG or MG.	1	For detection of NG, CT and MG, NAAT of first-void urine, ano-rectal and oropharyngeal swabs was conducted.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only two STD clinics in Norway. We used only the data of those who had a confirmed urethral infection with CT, NG or MG.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		is not considered to be representative of the national population of MSM with confirmed urethral pathogens.		confirmed urethral pathogen is questionable.		on a census.																No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.
NAME study; Salado-Rasmussen et al. 2022 ⁸⁴	0	The study included samples from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	1	Data were obtained from male subjects attending a STI clinic in Denmark who reported symptoms of a urethritis (genital itching, abnormal discharge, or pain/discomfort during urination).	1	Urogenital and extragenital specimens were tested with the CE/IVD AMG assay (Hologic), the research-use-only MG Alt TMA-1 assay (Hologic) (12), the mgbB qPCR (13, 14), and the Aptima Combo 2 assay (Hologic), which detects Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. We included data on specimens that were positive in all three assays.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	0	In text, a prevalence of 10.4% in urethral specimens from symptomatic individuals is reported. In Table 3, calculated prevalence is 7.9% (positive in all three assays) or 10.9% (specimens which were positive in all	2	Study included data from men with symptomatic urethritis attending one STI clinic in Denmark. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH and the age of participants.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Sarier et al. 2019 ⁸⁵	0	The study was conducted with retrospectively included patients from one hospital; no data on the completeness of coverage are reported, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with confirmed bacterial urethritis was not assessed.	0	The study retrospectively included patients from one clinic, not a random sample based on a census.	1	All patients with urethritis who had attended a urology outpatient clinic in Turkey between February 2017 and June 2018 and had undergone Rt-MPCR analysis were retrospectively included.	1	For detection of the pathogens, urethral discharge/smear samples obtained from the patients were studied.	1	The study included male patients with complaints of urethral discharge, dysuria and pruritus in the urethra, and had ≥5 PMNL/HPF in the gram staining of urethral discharge/smear sample or had positive leukocyte esterase assay for their first urine sample.	1	For detection of the pathogens, real-time multiplex polymerase chain reaction of urethral discharge/smear samples was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	0	The reporting in the study does not allow for a reliable assessment of the absolute numbers to which the relative data refer (number of samples vs. number of pathogens detected).	2	Study included data from men with symptomatic urethritis attending one urology department in a hospital in Turkey. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH.
Shiely et al. 2014 ⁸⁶	0	The study retrospectively included patients from two STI screening centres, therefore, the sample is not considered to be representative of	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with	0	The study retrospectively included patients from two STI screening clinics, not a random	1	Retrospective inclusion of patients attending two STI screening clinics.	1	Samples were collected from the patients - however, there is no information on the type of sample and anatomic localisation.	0	It is not clearly stated to what extent, the confirmed infections reported were from the urethral localisation.	0	NAAT and LCR was used for detection of CT; culture was used for detection of NG. Genital warts were diagnosed clinically; HSV was diagnosed clinically and confirmed by NAAT (since	1	NAAT and LCR was used for detection of CT; culture was used for detection of NG. Genital warts were diagnosed clinically; HSV was diagnosed clinically and confirmed by NAAT (since	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from two STI clinics in Ireland. There is insufficient information with regard to the anatomic localisation affected by

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the national population of men with confirmed infection.		confirmed infection is questionable.		sample based on a census.								2002 approx.) and viral culture in most cases. Syphilis was diagnosed by serology. However, there is no information given what kind of samples were obtained from the patients (urine, swabs, etc.) for detection of NG and CT.		confirmed by NAAT (since 2002 approx.) and viral culture in most cases. Syphilis was diagnosed by serology. However, there is no information given what kind of samples were obtained from the patients (urine, swabs, etc.) for detection of NG and CT.		prevalence of confirmed infections.				the confirmed infection. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH.
Shipitsyna et al. 2008 ⁸⁷	0	The study included consecutive patients from two St. Petersburg clinics, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral smears were obtained from the patients.	0	The authors do not define what symptoms "symptomatic men" would have.	1	Detection of NG was performed by microscopy, culture, and two in-house NAATs (polymerase chain reaction (PCR) and a real-time nucleic acid sequence-based amplification (NASBA), developed in Russia. We included data on patients who were PCR-positive. Study states that sensitivity and specificity of the	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of NG infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from pts. at two dermatovenerological dispensaries in Russia. There is no definition of "symptomatic" given. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
																							proportion of MSM, PLWH and the age of participants.
Shipitsyna et al. 2009 ⁸⁸	0	The study included consecutive patients from three St. Petersburg clinics/youth centres, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs and first-void urine were obtained from the patients.	0	The authors do not define what symptoms "symptomatic men" would have.	1	Detection of NG was performed by five polymerase chain reaction (PCR) assays and one real-time nucleic acid sequence based amplification (NASBA) assay. We included data on patients who were PCR-positive. Study states that sensitivity and specificity of the PCR were 100%.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of NG infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from pts. at three youth clinics in Russia. There is no definition of "symptomatic" given. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants.	
Skerk et al. 2009 ⁸⁹	0	The study included consecutive patients from one outpatient clinic for urogenital infections, therefore the sample is not considered to be representative of	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symp-	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	Urethral swabs were obtained from the patients.	0	Patients with clinical symptoms of urethritis, defined as mucopurulent or purulent discharge, dysuria, polyuria or urethral pruritis. However, there is no information re-	0	Detection of CT was performed by immunofluorescence or PCR; however, no separate analysis was performed. For detection of MH, culture was performed. It is not reported	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from symptomatic patients attending only one hospital in Croatia. No information on the gender of the patients given. No information how	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the national population of men with symptoms of urethritis.		tomatic urethritis is questionable.							arding gender of the patients given.		how UU was detected.				urethral infections.					UU was detected, culture and immunofluorescence were used for detection of MH and CT, respectively. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants.
Spiller et al. 2020 ⁹⁰	0	The study included consecutive patients from three outpatient sexual health clinics, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	For detection of the pathogens, first-void urine or urethral swabs were collected from the patients.	1	Patients with urethritis, defined as symptoms (urethral discharge, dysuria, penile irritation, urethral discomfort) and/or signs (mucopurulent urethral discharge, balanoposthitis)	1	Unclear, whether PCR of only urine or urine or urethral swabs was performed; however, sensitivity and specificity of urine and urethral swabs are comparable. Molecular testing was performed for detection of resistance-associated markers in MG.	1	Unclear, whether PCR of only urine or urine or urethral swabs was performed; however, sensitivity and specificity of urine and urethral swabs are comparable.	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	0	The numbers of patients with or without diagnosis of NG and CT is unclear. The authors state the in 69 of 84 patients neither CT nor NG was found.	2	Study included data from men attending three STI clinics in the UK. The reporting with respect to the type of patients and denominator is unclear. No assessment or discussion of representativeness, no specific data

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		with symptoms of urethritis.																				
Srugo et al. 2003 ⁹¹	0	The study included consecutive patients from one STD clinic in Haifa / Israel, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis / NGU.	0	Consecutive patients were included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis / NGU is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	For detection of the pathogens, urethral swabs or first-void urine samples were collected from the patients.	1	Patients with symptomatic urethritis. The authors report detailed data on NGU patients for whom NG had been excluded microscopically.	1	For detection of CT, PCR was used, for detection of NG, UU and MH, culture was performed. For detection of TV, wet mount microscopy was performed; for detection of HSV, ELISA was performed. It is not reported how HBV, syphilis, Gardnerella vaginalis and HIV were detected.	0	yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from men attending one STI clinic in Israel. The authors report detailed data for NGU patients in whom NG had been excluded microscopically. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants.

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Strauss et al. 2018 ⁹²	0	The study included a random sample of patients from one STI clinic in Israel, the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis / exclusion of CT/NG/MG.	0	A random sample of patients was included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis / exclusion of CT/NG/MG is questionable.	1	No census was undertaken, but samples were randomly selected.	0	There was no information regarding non-response bias given.	1	Urine samples were collected from the patients.	0	Symptomatic urethritis (at least one of the following: dysuria, urgency, or frequency in the presence of a negative urine culture). Samples found positive for additional pathogens except Ureaplasma (i.e., Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis) were excluded from the study.	1	For detection of UU and UP, PCR of urine was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	0	The overall number of symptomatic patients is not reported. We were only able to calculate this from the percentages given.	2	Study included data from only one STI clinic in Israel. The overall number of symptomatic patients tested for UU and UP is not reported; we calculated this number from the percentages reported. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants.
Tait et al. 2002 ⁹³	0	The study retrospectively included patients from one genitourinary clinic, and the sample is not considered to	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national	0	The study retrospectively included patients from a genitourinary clinic, not a	1	Retrospective and unselected inclusion of patients attending a genitourinary clinic.	1	For detection of the pathogens, urethral swabs were obtained from the patients.	0	Symptomatic urethritis (discharge and/or dysuria), microscopically determined to be an NGU (five or more polymorphonuclear leucocytes (PMNL) per high	1	PCR was used	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one clinic in the UK. Patients with symptomatic NGU were included; however, it

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		be representative of the national population of men with symptomatic NGU.		population of men with symptomatic NGU is questionable.		random sample based on a census.																	is not reported how NG infection was excluded. No assessment or discussion of representativeness.
Taylor-Robinson et al. 2009 ²⁰²	0	The study retrospectively included patients from three clinics, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of men with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study retrospectively included patients from three clinics, not a random sample based on a census.	0	There was no information regarding non-response bias given.	1	Urethral swabs were collected from the patients.	1	We included data from patients with symptomatic urethritis (urethral discomfort, dysuria and/or discharge)	1	For detection of CT, LCR of urethral swabs was performed. For detection of MG, PCR of urethral swabs was performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only three clinics in Russia. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants.	
Tjagur et al. 2018 ⁹⁵	0	The study included patients from three departments of an andrology centre, therefore the sample is not considered to be representative of	0	Consecutive patients were included; the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine was collected from the patients.	1	Heterosexual men with symptomatic urethritis (discharge, dysuria, erythema at penis tip, discomfort in urethra)	1	For detection of NG, CT, MG and TC, PCR of first-void urine was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from three andrology clinics in Estonia, but study states that the general population is not represented.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		the national population of men with symptoms of urethritis.		questionable.																		
Tjagur et al. 2020 ⁹⁶	0	The study included patients from an andrology centre, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with confirmed urethral infections.	0	Consecutive patients were included; the representativeness of these patients in terms of the national population with confirmed urethral infections is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	First-void urine was collected from the patients.	1	We only included those patients who had a confirmed urethral infection.	1	For detection of NG, CT, MG and TC, PCR of first-void urine was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral coinfections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from only one andrology clinic in Estonia. Given that it was a case-control study, it was not designed to be representative of the general population. MSM were excluded. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of PLWH among the participants or their age.
Underhill et al. 2003 ⁹⁷	1	The study included consecutive patients	0	Consecutive patients were included in the	0	The study included consecutive	0	No information on the number and	1	For detection of the pathogens, a first-void urine sample from	0	Patients with genital tract complaints. However, there is no	1	For detection of CT, NAAT was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional	1	No errors in the reporting of the	1	Study included data from men attending different

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
		from multiple screening sites in Portsmouth including general practices, GUM clinics and other, therefore the sample could be considered to be representative of the national population of men with symptoms of urethritis. However, there is no description of the selection of study sites.		study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population with symptomatic urethritis is not clear.		patients, not a random sample based on a census.		characteristics of non-responders.		the patients was obtained.		definition of "genital tract complaints" given.						study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.		overall prevalence were detected.		health care settings in the UK. It is not explained how the study sites were selected and whether they represent a representative sample; however, given the number of study sites, there may be some representativity of the data. No definition of "genital tract complaints" was given.
van der Veer et al. 2016 ⁹⁸	0	The study included patients from one STI clinic, therefore the sample is not considered to be representative of the national population of men with urogenital symptoms.	0	Consecutive patients were included; the representativeness of these patients in terms of the national population with urogenital symptoms is questionable.	0	The study included consecutive patients, not a random sample based on a census.	0	No information on the number and characteristics of non-responders.	1	For detection of the pathogens, a first-catch urine sample from the patients was obtained.	1	We included data from men who specifically reported urogenital symptoms (burning sensation and/or urethral discharge). Patients who tested positive for NG in either Gram stain and/or PCR were excluded from study participation.	1	For detection of CT, MG and TV, NAAT was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from only one STI clinic in the Netherlands. No assessment or discussion of representativeness, no specific data on the sample of patients included in our review in terms of

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
																						proportion of PLWH among the participants.
van Liere et al. 2014 ⁹⁹	0	The study retrospectively included patients from a public STI clinic, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with confirmed urethral infection.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of MSM with confirmed urethral infection is questionable.	0	The study retrospectively included patients from one STI clinic, not a random sample based on a census.	1	Patients were included retrospectively, therefore we assume a minimal non-response bias. The authors state that 88-95% of the MSM attendants had specimens taken from each anatomic location, which was the criterion to include them in the study.	1	For detection of the pathogens, a urine and anorectal swabs were collected from the patients.	1	We included data on coinfections from those with a confirmed urogenital infection.	1	For detection of NG and CT, NAAT was used.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from MSM who attended only one STI clinic in the Netherlands. The sample is therefore not representative of all men in the Netherlands,
Varela et al. 2003 ¹⁰⁰	0	The study retrospectively included patients from two STI clinics, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of patients with symp-	0	The study retrospectively included patients from two STI clinics, not a random sample based on a census.	1	Patients were included retrospectively, therefore we assume a minimal non-response bias.	1	For detection of the pathogens, urethral swabs were collected from the patients.	1	Patients with symptomatic urethritis. Patients had either urethral problems (discharge, meatitis) noted at examination, or symptoms of urethritis (discharge, burning sensation on micturition, dysuria, urgency), or	0	For detection of NG, UU, TV, MH and GV, culture was performed. For detection of CT, culture was performed until 1997, and thereafter, PCR was performed. For detection of Candida spp., Streptococcus	0	For detection of CT, culture was performed until 1997, and thereafter, PCR was performed and there was no separate analysis.	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	The study included data from two STI clinics in Spain. The detection of pathogens was largely performed by cultures. No assessment or discussion of representativeness; no

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		symptomatic urethritis.		omatic urethritis is questionable.																			specific data on the sample of patients included in our review in terms of proportion of MSM or PLWH among the participants or the age of the participants.
Vives et al. 2021 ¹⁰¹	0	The study retrospectively included patients from an STI clinic, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with symptomatic urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of patients with symptomatic urethritis is questionable.	0	The study retrospectively included patients from an STI clinic, not a random sample based on a census.	1	Patients were included retrospectively, therefore we assume a minimal non-response bias.	1	For detection of the pathogens, urethral swabs were obtained from the patients.	0	The inclusion criteria (reasons for consultation) do not strictly match the urethritis criteria. Moreover, 5 were tested due to partner notification.	1	For detection of CT, MG, TV and UU, PCR of urethral swabs was performed. For detection of GV and Haemophilus ssp., culture was performed. Unclear, whether for detection of NG, culture or PCR or both were performed.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one STI clinic in Spain. The inclusion criteria did not strictly cover only urethritis symptoms. Reporting of methods and results is partly difficult to comprehend. No assessment or discussion of representativeness; no specific data on the proportion of MSM or PLWH of the entire sample reported.	

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias	
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason
Wheeler et al. 2005 ¹⁰²	0	The study retrospectively included patients from an STI clinic, and the sample is not considered to be representative of the national population of men with microscopically confirmed urethritis.	0	Patients were retrospectively included in the study; however, the representativeness of these patients in terms of the national population of patients with microscopically confirmed urethritis is questionable.	1	The study retrospectively included a random sample of patients from an STI clinic.	1	Patients were included retrospectively, therefore we assume a minimal non-response bias.	1	For detection of the pathogens, urethral swabs were obtained from the patients.	0	Men with microscopic signs of urethritis, i.e. >5 polymorphs/high-power field on the urethral specimen at microscopy.	1	For detection of CT, strand displacement amplification was performed. For detection of NG, culture and strand displacement amplification was used. There is no information given, how resistance of NG was detected; probably culture was performed, but this is speculation.	1	Yes	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from only one sexual health clinic in the UK. Inclusion criterion was microscopically confirmed urethritis, not symptomatic urethritis. No assessment or discussion of representativeness; no specific data on the proportion of MSM or PLWH or the age of the participants reported.
Yuguero Torres et al. 2021 ¹⁰³	1	No data on socioeconomic status reported; however, the study states that in the included health region (Lleida, Catalonia), all patients with symptoms related to urethritis	1	Study states that in the included health region (Lleida, Catalonia), all patients with symptoms related to urethritis were required to attend the emergency departments and therefore the included sample is representative.	0	No census was undertaken, no form of random selection was used to select the sample.	1	There was no information regarding non-response bias given; however, as this is a retrospective study, non-response bias is minimal.	1	For detection of the pathogens, urethral discharge samples were obtained from the patients.	1	Patients with symptomatic urethritis (discharge, dysuria, pruritus)	0	For detection of NG, CT and MG, a culture of urethral discharge was performed. If any microorganism was detected, NAAT was performed.	0	For detection of NG, CT and MG, a culture of urethral discharge was performed. If any microorganism was detected, NAAT was performed; however, no culture of urethral discharge was performed in 22/79	1	As this was a cross-sectional study, the authors appropriately assessed the point prevalence of urethral CT infections.	1	No errors in the reporting of the overall prevalence were detected.	2	Study included data from the two main emergency departments in the health region in Lleida, Catalonia; however, culture was performed for detection of pathogens, and only if the culture was positive, NAAT was

Study name	Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?		Was the sampling frame a true or close representation of the target population?		Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?		Was the likelihood of non-response bias minimal?		Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?		Was an acceptable case definition used in the study?		Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have reliability and validity?		Was the same mode of data collection used for all subjects?		Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?		Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?		Summary item on the overall risk of study bias		
	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=no; 1=yes)	Reason	Evaluation (0=Low; 1=moderate; 2=high)	Reason	
		were required to attend the emergency departments and therefore the included sample is representative.														(27.8%) patients.							performed. No culture of urethral discharge was performed in 22/79 (27.8%) patients. The authors do not present any data on the proportion of MSM or PLWH.

Konsultation

6.2.2 Diagnostik der Urethritis

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test				Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing				
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB	
	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Was a case-control design avoided?	Did the study avoid inappropriate exclusions?	Could the selection of patients have introduced bias?	Is there concern that the included patients do not match the review question?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	If a threshold was used, was it pre-specified?	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Did all patients receive a reference standard?	Did patients receive the same reference standard?	Were all patients included in the analysis?	Could the patient flow have introduced bias?
Mensforth 2018. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. International Journal of STD & AIDS 02 2018;29(2):157-163	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Y	Y	Y	Unclear
Wang 2020. Clinician-collected urethra swab: A good alternative sample type using cobas 4800 system for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in men. Journal of Clinical Laboratory Analysis Sep 2020;34(9):e23331	Unclear	Y	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Harryman 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies	Y	Y	Unclear	Unclear	Low	PQ2: Y	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	Low	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	Low	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard			Domain 4: flow and timing					
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question				RoB	
medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of Neisseria gonorrhoeae from genital and extra-genital sites: a retrospective study. Sexually Transmitted Infections Feb 2012;88(1):27-31						PQ4: Unclear	Unclear				PQ4: Y		Unclear		PQ4: Y	PQ4: Y	PQ4: Y	PQ4: N	PQ4: High
Mena, L. Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. Clinical Infectious Diseases Nov 15 2002;35(10):1167-73	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low		Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Tanaka, M. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of Chlamydia trachomatis in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. Journal of Clinical Pathology May 2000;53(5):350-4	Y	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low		Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Unclear	Unclear
Gaydos, C. A. Molecular Testing for Mycoplasma genitalium in the United States: Results from the AMES Prospective Multicenter Clinical Study. Journal of Clinical Microbiology 11 2019;57(11):11	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low		Y	Y	Low	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Geisler, WM. Chlamydial and gonococcal infection in men	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low		Y	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Y	N	N	High

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing			
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB	
without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. Sexually Transmitted Diseases Oct 2005;32(10):630-4																		
Taylor, S. N. Clinical evaluation of the BD ProbeTec TM Chlamydia trachomatis Qx amplified DNA assay on the BD Viper TM system with XTR TM technology. Sexually Transmitted Diseases Jul 2011;38(7):603-9	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Low	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Van Der Pol, B. Clinical evaluation of the BD ProbeTec TM Neisseria gonorrhoeae Qx amplified DNA assay on the BD Viper TM system with XTR TM technology. Sexually Transmitted Diseases Feb 2012;39(2):147-53	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Low	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Renton, A. Performance of direct fluorescent antibody tests for routine diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russian sexually transmitted disease clinics. International Journal of STD & AIDS Dec 2008;19(12):851-5	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Low	Low	Y	Y	Y	Y	low
Leslie, D. E. An assessment of the Roche Amplicor Chlamydia trachomatis/Neisseria	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Y	Y	Y	unclear

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing				
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB		
gonorrhoeae multiplex PCR assay in routine diagnostic use on a variety of specimen types. Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report 2003;27(3):373-9																			
Takahashi, S. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. Journal of Infection & Chemotherapy Oct 2006;12(5):283-6	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low	
Ho, M. K. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. Sexually Transmitted Infections Sep 2009;85(5):322-5	Y	Y	Y	Low	Low	PQ2: Y PQ4: unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	Low	PQ2 and PQ4: Y	PQ2 and PQ4: Unclear	PQ2 and PQ4: Unclear	Low	PQ2 and PQ4: Y	PQ2 and PQ4: Y	PQ2 and PQ4: Y	PQ2 and PQ4: Y	PQ2 and PQ4: Low	
Braam, J. F. Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment. Sexually Transmitted Diseases 05 01 2022;49(5):360-367	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	High	Low	Y	Y	Y	Y	Low	
Shipitsyna, E. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the	Y	Y	Y	Low	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Low	Low	Y	Y	Y	Y	Low	

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing				
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB		
diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology Mar 2009;23(3):268-76																			
Chernesky, M. A. Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine and urethral swabs. Journal of Clinical Microbiology Jan 2005;43(1):127-31	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low	
Ferrero, D. V. Self-collected glans/meatal 'dry' swab specimen and NAAT technology detects Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae - implications for public policy changes. International Journal of STD & AIDS 09 2017;28(10):985-990	Unclear	Y	Y	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	N	High	
Martin, D. H. Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for Neisseria gonorrhoeae. Journal of Clinical Microbiology Oct 2000;38(10):3544-9	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Y	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low	
Bharara, T. Study of gonococcal and chlamydial urethritis: Old culprits with a new story.	Y	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Unclear	Unclear	

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing			
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB	
Journal of Family Medicine & Primary Care Sep 2022;11(9):5551-5555																		
Bhalla, P. Simultaneous detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis by PCR in genitourinary specimens from men and women attending an STD clinic. Journal of Communicable Diseases Mar 2007;39(1):1-6	Y	Y	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Y	Unclear	Unclear
Taylor, S. N. Evaluation of the Roche cobas R CT/NG test for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine. Sexually Transmitted Diseases Jul 2012;39(7):543-9	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Van Der Pol, B. Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of Chlamydia trachomatis. Journal of Clinical Microbiology Mar 2000;38(3):1105-12	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Morency, P. Aetiology of urethral discharge in Bangui, Central African Republic. Sexually Transmitted Infections Apr 2001;77(2):125-9	Y	Y	Y	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	Y	Y	Y	Y	Low

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test				Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing				
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB	
Magooa, M. P. Determination of Neisseria gonorrhoeae susceptibility to ciprofloxacin in clinical specimens from men using a real-time PCR assay. International Journal of Antimicrobial Agents Jul 2013;42(1):63-7	Y	Y	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	Unclear	Low	unclear	Y	Y	Y	Unclear
Wood, G. E. Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. Mycoplasma genitalium Strains and Their Association with Treatment Outcomes. Journal of Clinical Microbiology November 2021;59(11) (no pagination): 2021 November DOI: 10.1128/JCM.00819-21	unclear	Y	Y	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	High	Low	Y	Y	Y	Y	Low
Read, T. R. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral Mycoplasma genitalium: Impact on Treatment Outcome and Resistance. Clinical Infectious Diseases Feb 01 2017;64(3):250-256 2017 Feb 01 DOI: 10.1093/cid/ciw719	Y	Y	Y	Low	Low	Y	unclear	Unclear	Low	Y	Unclear	High	low	Unclear	Y	Y	Y	unclear
Bachmann, L. H. et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium Infection, Antimicrobial Resistance Mutations, and Symptom Resolution Following Treatment of Urethritis	Y	Y	Y	low	low	Y	unclear	unclear	low	Y	unclear	High	low	Y	Y	Y	unclear	unclear

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test				Domain 3: reference standard				Domain 4: flow and timing				
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question			RoB	
Clinical Infectious Diseases 12 17 2020;71(10):e624-e632																		
Sanchez, N. O. et al. Evaluation of the viasure Neisseria gonorrhoeae ciprofloxacin resistant assay for the simultaneous identification and direct detection of ciprofloxacin susceptibility. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease December 2022;104(4) (no pagination)	Unclear	Y	Unclear	unclear	low	unclear	unclear	unclear	low	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low
Aravinda A. A pilot study to determine Neisseria gonorrhoeae-Chlamydia trachomatis coinfection rates in symptomatic patients attending STI Clinics, New Delhi, India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022 May-Jun;88(3):367-371. doi: 10.25259/IJDVL_21_19. PMID: 33666031.	Y	Y	Y	low	low	unclear	unclear	unclear	low	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low
Chandeying, V. Can a two-glass urine test or leucocyte esterase test of first-void urine improve syndromic management of male urethritis in southern Thailand? Int J STD AIDS. 2000 Apr;11(4):235-40. doi: 10.1258/0956462001915769. PMID: 10772086.	Y	Y	Y	low	low	Microscopy: Y Culture: unclear	Y	Microscopy: low Culture: unclear	low	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low
Shipitsyna, E. Comparison of microscopy, culture and in-	Y	Y	unclear	unclear	low	microscopy: Y	unclear	unclear	low	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low

Reference (Author, title, year)	Domain 1: patient selection					Domain 2: index test					Domain 3: reference standard			Domain 4: flow and timing					
	Signalling question (y/n/unclear)			RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question (y/n/unclear)		RoB (low/high/unclear)	Concern about applicability (low/high/unclear)	Signalling question				RoB	
house PCR and NASBA assays for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in Russia. APMIS Feb 2008;116(2):133-8																			
Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. Journal of Clinical Microbiology Mar 2001;39(3):1008-16	unclear	Y	Y	unclear	low	unclear	unclear	unclear	low	unclear	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low
Jahan F, Diagnosis of common bacterial causes of urethritis in men by Gram stain, culture and multiplex PCR. Malays J Pathol. 2014 Dec;36(3):175-80. PMID: 25500516.	Y	Y	Y	low	low	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	Y	Y	low
Hananta IPY, Value of light microscopy to diagnose urogenital gonorrhoea: a diagnostic test study in Indonesian clinic-based and outreach sexually transmitted infections services. BMJ Open. 2017 Aug 11;7(8):e016202. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016202. PMID: 28801418; PMCID: PMC5629680.	Y	Y	unclear	unclear	low	Y	Y	low	low	unclear	Y	Y	low	low	Y	Y	Y	Y	low

6.2.3 Therapie der Urethritis

Abbildung 4 Risk of bias 2.0 Bewertung der RCTs

	Randomization process	Deviations from intended interventions: clinical cure	Deviations from intended interventions: cure by history	Deviations from intended interventions: laboratory cure	Deviations from intended interventions: microbiological cure	Deviations from intended interventions: number of patients with AE	Deviations from intended interventions: number of patients with SAE	Missing outcome data: clinical cure	Missing outcome data: cure by history	Missing outcome data: laboratory cure	Missing outcome data: microbiological cure	Missing outcome data: number of patients with AE	Missing outcome data: number of patients with SAE	Measurement of the outcome: clinical cure	Measurement of the outcome: cure by history	Measurement of the outcome: laboratory cure	Measurement of the outcome: microbiological cure	Measurement of the outcome: number of patients with AE	Measurement of the outcome: number of patients with SAE	Selection of the reported result: clinical cure	Selection of the reported result: cure by history	Selection of the reported result: laboratory cure	Selection of the reported result: microbiological cure	Selection of the reported result: number of patients with AE	Selection of the reported result: number of patients with SAE	Overall risk of bias: clinical cure	Overall risk of bias: cure by history	Overall risk of bias: laboratory cure	Overall risk of bias: microbiological cure	Overall risk of bias: number of patients with AE	Overall risk of bias: number of patients with SAE	
Chen 2019	+		?	?	?	?					+	+	+			+	+	?	?			+	+	+	+		?	?	+	+		
De Vries 2022	+		?	?		+	+		+	+		+	+		+	+		+	+			+	+	+	+		?	?		+	+	
Geisler 2015	+			+		+	+				+	+	+					+	+			+	+	+	+					+	+	
Hook 2019	+	+		+	+	?	?	+			+	+	+	+	?		+	+	?	?	+	+	+	+	+					+	+	
Khosropour 2015	+			+							+						+						+								+	+
Kirkcaldy 2014	+			?	+	?					+	+	+				+	?	?				?	?	?					+	+	+
Manhart 2013	+	+		+		+	+	+		+	+	+	+			+	+	+	+	+			+	+	+	+				+	+	+
Nguyen 2022	+		+	+		+			+	+		+			?	+		?				?	?	?	?			+	+		+	+
Nilsen 1992	?	?		?	+	+	+			+	+	+	?			+	+	+	+	+			?	?	?	?			+	?	+	+
Price 2003	+	?	?			+	+						?	?								?	?					+	+			
Ross 2019	+		+	+		?	?	+	+		+	+	+			+	+	+	+	+			+	+	+	+			+	?	?	
Schwabke 2011	+	+		+		+	+	?		?		+	+	+	?		+		?	+	+	?	?	?	?	+			+	+	+	+
Shams-ur 2009	?		?					+							?							?						+				
Stamm 2007	?	+			+	+	?					?	?	+			+	+	+	+				?	?	?	+			+	+	+
Stoner 2001	+	+		+	+	+	+				+	+	+	+	+		+	+	+	+			?	?	?	?	+		+	+	+	+
Taylor 2018 (Study A)	+	+		+	+	?	?	+		+	+	+	+	?		+	+	?	+	+			+	+	+	+			+	+	+	+
Taylor 2018 (Study B)	+			?	?	?				+	+	+				+	?	+	+				?	?	?				+	+	+	+
Yuan 2016	+	?		?	?	?	+				+	+	+	?			+	?	+	+			?	?	?	+			+	+	+	+

Preprint

Legende:  low risk of bias,  high risk of bias,  some concerns

Referenzen: Chen 2019¹⁵¹, De Vries 2022¹⁵², Geisler 2015¹⁵⁷, Hook 2019¹⁵³, Khosropour 2015¹⁵⁹, Kirkcaldy 2014¹⁵⁴, Manhart 2013¹⁸, Nguyen 2022¹⁸⁸, Nilsen 1992¹⁷⁶, Price 2003¹⁵⁸, Ross 2019^{166,167}, Schwebke 2011¹⁶⁰, Shams-ur 2009¹⁶⁴, Stamm 2007¹⁶¹, Stoner 2001¹⁶⁸, Taylor (Study A)¹⁶⁵; Taylor (Study B)¹⁷⁰, Yuan 2016¹⁶⁹

Die randomisiert kontrollierten Studien¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ aus den Jahren vor 2000, die nach dem Referenzlistenscreening des Cochrane-Reviews¹⁹⁵ eingeschlossen wurden, wurden von den Autor*innen des Cochrane-Reviews hinsichtlich des Verzerrungsrisikos bewertet. Diese Einschätzung können im Cochrane-Review¹⁹⁵ eingesehen werden. Sie wurde übernommen und für die GRADE-Bewertung durch die Leitliniengruppe herangezogen.

Tabelle 22 ROBINS-I Bewertung der nicht-randomisierten Studien

Erstautor	Publikationsjahr	confounding	selection of participants into the study	classification of interventions	deviations from the intended interventions	missing outcome data	measurement of the outcome	selection of the reported result	Overall risk of bias judgement
Ito, S. ¹⁵⁵	2016	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: serious risk of bias AE/SAE: moderate risk of bias	laboratory cure: low risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	laboratory cure: no information AE/SAE: no information	laboratory cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias
Matoga, M. ¹⁵⁶	2022	serious risk of bias	no information	low risk of bias	low risk of bias	microbiological cure: serious risk of bias cure by microscopy: NI	microbiological cure: low risk of bias cure by microscopy: serious risk of bias	microbiological cure: no information cure by microscopy: critical risk of bias	microbiological cure: serious risk of bias cure by microscopy: critical risk of bias
Björnelius E. ¹⁶²	2008	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	no information	cure (history): Serious risk of bias clinical cure : Serious risk of bias laboratory cure: Serious risk of bias	cure (history): serious risk of bias clinical (microscopy) cure: low risk of bias laboratory cure: low risk of bias	cure (history): No information clinical (microbiological) cure: No information laboratory cure: No information	cure (history): serious risk of bias clinical (microbiological) cure: serious risk of bias laboratory cure: serious risk of bias
Moodley, P. ¹⁶³	2002	serious risk of bias	low risk of bias	Low risk of bias	low risk of bias	cure (history): low risk of bias microbiological cure: low risk of bias	cure (history): serious risk of bias microbiological cure: low risk of bias	cure (history) no information microbiological cure: no information	cure (history): serious risk of bias microbiological cure: serious risk of bias

Erstautor	Publikationsjahr	confounding	selection of participants into the study	classification of interventions	deviations from the intended interventions	missing outcome data	measurement of the outcome	selection of the reported result	Overall risk of bias judgement
Maeda, S. ¹⁷¹	2001	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	No information	clinical cure: serious risk of bias bacteriological response: serious risk of bias	clinical cure: low risk of bias bacteriological response: low risk of bias	clinical cure: no information bacteriological response: no indication	clinical cure: serious risk of bias bacteriological response: serious risk of bias
Takahashi, S. ¹⁷²	2011	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	No information	laboratory cure: serious risk of bias clinical cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	laboratory cure: low risk of bias clinical cure: low risk of bias AE/SAE: no information	laboratory cure: no information clinical cure: no information AE/SAE: no information	laboratory cure: serious risk of bias clinical cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias
Ito, S. ¹⁷⁵	2012	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	No information	laboratory cure: serious risk of bias clinical cure: serious risk of bias	laboratory cure: low risk of bias clinical cure: serious risk of bias	Laboratory cure: no information clinical cure: no information	laboratory: serious risk of bias clinical cure: serious risk of bias
Takahashi, S. ¹⁷³	2013	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	No information	laboratory cure: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias AE/SAE: critical risk of bias	laboratory cure: low risk of bias clinical cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	laboratory cure: no information clinical cure: no information AE/SAE: no information	laboratory: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias AE/SAE: critical risk of bias
Takahashi, S. ¹⁷⁴	2014	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias AE: critical risk of bias	laboratory cure: low risk of bias clinical cure: serious risk of bias AE: serious risk of bias	laboratory cure: no information clinical cure: no information AE: no information	laboratory cure: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias AE: critical risk of bias
Nilsen, E. ¹⁷⁷	2016	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: serious risk of bias	laboratory cure: No information	laboratory cure: no information	laboratory cure: serious risk of bias
Shao, L. ¹⁷⁸	2020	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	no information	combined clinical cure: low risk of bias	combined clinical cure: serious risk of bias	combined clinical cure: no information	combined clinical cure: serious risk of bias

Erstautor	Publikationsjahr	confounding	selection of participants into the study	classification of interventions	deviations from the intended interventions	missing outcome data	measurement of the outcome	selection of the reported result	Overall risk of bias judgement
Read, TRH. ¹⁷⁹	2018	serious risk of bias	low risk of bias	serious risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: serious risk of bias AE: serious risk of bias	laboratory cure: low risk of bias AE: serious risk of bias	laboratory cure: no information AE: no information	laboratory cure: serious risk of bias AE: serious risk of bias
Swanston, WH. ¹⁸⁰	2001	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	microbiological cure: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias Adverse events/SAE: critical risk of bias	microbiological cure: low risk of bias clinical cure: serious risk of bias Adverse events/SAE: serious risk of bias	laboratory cure: no information Clinical cure: no information AE/SAE: no information	microbiological cure: critical risk of bias clinical cure: critical risk of bias AE/SAE: critical risk of bias
Vodstrcil, LA. ¹⁸¹	2022	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	lab cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	lab cure: low risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	lab cure: no information AE/SAE: no information	laboratory cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias
Kawamura, N. ¹⁸²	1978	serious risk of bias	No information	serious risk of bias	no information	Microbiological cure: low risk of bias AE/SAE: low risk of bias	Microbiological cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias	microbiological Cure: serious risk of bias AE/SAE: no information	Microbiological cure: serious risk of bias AE/SAE: serious risk of bias
Deguchi, T. ¹⁸³	2003	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	no information	microbiological cure: serious risk of bias SAE/AE: serious risk of bias	microbiological cure: low risk of bias SAE/AE: serious risk of bias	microbiological cure: no information SAE/AE: no information	microbiological cure: serious risk of bias SAE/AE: serious risk of bias
Pickering, JM. ¹⁸⁴	2005	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	no information	critical risk of bias	clinical cure: serious risk of bias lab cure: low risk of bias	clinical cure: no information lab cure: no information	clinical cure: critical risk of bias laboratory cure: critical risk of bias
Yasuda, M. ¹⁸⁵	2014	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: serious risk of bias	laboratory cure: low risk of bias	microbiological cure: no information	microbiological cure: serious risk of bias

Erstautor	Publikationsjahr	confounding	selection of participants into the study	classification of interventions	deviations from the intended interventions	missing outcome data	measurement of the outcome	selection of the reported result	Overall risk of bias judgement
						SAE/AE: serious risk of bias	SAE/AE: serious risk of bias	SAE/AE: no information	SAE/AE: serious risk of bias
Read, TRH. ¹⁸⁶	2019	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	AE: serious risk of bias lab cure (sitafloxacin): serious risk of bias	lab cure: low risk of bias AE: serious risk of bias	lab cure: no information AE: no information	laboratory cure: serious risk of bias AE: serious risk of bias
Durukan, D. ¹⁸⁷	2020	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	moderate risk of bias	AE: serious risk of bias lab cure: serious risk of bias	lab cure: low risk of bias AE: serious risk of bias	lab cure: no information AE: no information	laboratory cure: serious risk of bias AE: serious risk of bias
Bissessor, M. ¹⁸⁹	2015	serious risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	low risk of bias	laboratory cure: low risk of bias	lab cure: low risk of bias	lab cure: no information	laboratory cure: serious risk of bias

6.3 Im Volltextscreening ausgeschlossene Studien

6.3.1 Diagnostik der Urethritis

Zitat	Ausschlussgrund
Nguyen T. Q., et al. Targeting Culture Criteria to Maximize Culture Positivity of Neisseria gonorrhoeae in 3 Sexual Health Clinic Settings. Sexually Transmitted Diseases. 2021.48(12S Suppl 2):S144-S150.	Exclusion reason: fulltext not available
Unemo M., et al. Background review for the '2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults'. International Journal of STD and AIDS. 2021.32(2):108-126.	Exclusion reason: guideline
Shipitsyna E., et al. First evaluation of polymerase chain reaction assays used for diagnosis of Mycoplasma genitalium in Russia. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. 2009.23(10):1164-72.	Exclusion reason: sample size insufficient
Opaneye A. A., et al. A comparison of two methods for detection of Chlamydia trachomatis in the male urethra. Journal of the Royal Society for the Promotion of Health. 2002.122(1):58-60.	Exclusion reason: sample size insufficient
Cheng A.; J. E. Kirby. Evaluation of the Hologic gen-probe PANTHER, APTIMA Combo 2 assay in a tertiary care teaching hospital. American Journal of Clinical Pathology. 2014.141(3):397-403.	Exclusion reason: sample size insufficient
Pollara C., et al. Comparative evaluation of BDProbeTec ET, LCx and PACE 2 assays for the detection of Chlamydia trachomatis in urogenital specimens. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2003.22(8):512-4.	Exclusion reason: sample size insufficient
Georgieva E., et al. PCR-detection for Chlamydia trachomatis in genitourinary specimens. Problems of Infectious and Parasitic Diseases. 2003.31(1):12-13.	Exclusion reason: sample size insufficient
Drud S. T., et al. Evaluation of the ResistancePlus MG Flexible Assay for Detection of Wild-Type and 23S rRNA-Mutated Mycoplasma genitalium Strains. Journal of Clinical Microbiology. 2020.58(3):24.	Exclusion reason: sample size insufficient

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Takahashi S., et al. Efficacy of an RNA detection test kit in the diagnosis of genital chlamydial infection. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2003.9(1):90-2.	Exclusion reason: sample size insufficient
Girardet R. G., et al. Comparison of the urine-based ligase chain reaction test to culture for detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in pediatric sexual abuse victims. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2001.20(2):144-7.	Exclusion reason: sample size insufficient
Zolfaghari P., et al. Antimicrobial susceptibility testing and molecular characterization of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Tehran, Iran. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2022.33(7):660-665.	Exclusion reason: sample size insufficient
Deguchi T., et al. Analysis of the <i>gyrA</i> and <i>parC</i> genes of <i>Mycoplasma genitalium</i> detected in first-pass urine of men with non-gonococcal urethritis before and after fluoroquinolone treatment. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2001.48(5):742-4.	Exclusion reason: sample size insufficient
Bednorz R., et al. <i>Chlamydia trachomatis</i> : Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> . 2006.15(4):637-643.	Exclusion reason: sample size insufficient
Le Roy C., et al. Clinical Evaluation of Three Commercial PCR Assays for the Detection of Macrolide Resistance in <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2020.58(2):28.	Exclusion reason: sample size insufficient
Pereyre S., et al. Clinical performance of four multiplex real-time PCR kits detecting urogenital and sexually transmitted pathogens. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2022.28(5):733.e7-733.e13.	Exclusion reason: sample size insufficient
Barrientos-Duran A., et al. Comparison between Aptima R assays (Hologic) and the CoBAS R 6800 system (Roche) for the diagnosis of sexually transmitted infections caused by <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , and <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i> . 2021.40(6):1337-1342.	Exclusion reason: sample size insufficient
Chesnay A., et al. Contribution of a molecular test for the diagnosis of genital infection with <i>Trichomonas vaginalis</i> and <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>Annales de Biologie Clinique</i> . 2020.78(6):623-627.	Exclusion reason: sample size insufficient
Stefanski P., et al. Diagnostic utility of the genital Gram stain in ED patients. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> . 2010.28(1):13-8.	Exclusion reason: sample size insufficient
Favalli C., et al. Performance Evaluation of a New Culture Colorimetric Detection Assay. <i>The Eurasian Journal of Medicine</i> . 2019.51(1):5-7.	Exclusion reason: sample size insufficient
Van Der Pol B., et al. Performance of the BD CTQx and GCQx Amplified Assays on the BD Viper LT Compared With the BD Viper XTR System. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2015.42(9):521-3.	Exclusion reason: Wrong comparator
Sarier M., et al. New Approach to Microscopy of Gram-Stained Urethral Smear: The Kissing Slide Method. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2020.47(10):712-715.	Exclusion reason: Wrong comparator
Sun Z., et al. A New Multiplex Genetic Detection Assay Method for the Rapid Semi-Quantitative Detection of Six Common Curable Sexually Transmitted Pathogens From the Genital Tract. <i>Frontiers in Cellular & Infection Microbiology</i> . 2021.11:704037.	Exclusion reason: Wrong comparator
Wang Q., et al. Validation of diagnostic algorithms for syndromic management of sexually transmitted diseases. <i>Chinese Medical Journal</i> . 2003.116(2):181-6.	Exclusion reason: Wrong comparator
Vesic S., et al. Male urethritis with and without discharge: relation to microbiological findings and polymorphonuclear counts. <i>Acta Dermatovenerologica Alpina, Paenonica et Adriatica</i> . 2007.16(2):53-7.	Exclusion reason: Wrong comparator
Sweeney E. L., et al. Evaluation of the ResistancePlus MG Flexible Cartridge for Near-Point-of-Care Testing of <i>Mycoplasma genitalium</i> and Associated Macrolide Resistance Mutations. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2020.58(3):24.	Exclusion reason: Wrong comparator
de Korne-Elenbaas J., et al. Simultaneous Detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and Fluoroquinolone Resistance Mutations to Enable Rapid Prescription of Oral Antibiotics. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2020.47(4):238-242.	Exclusion reason: Wrong comparator
Fernandez-Huerta M., et al. <i>Mycoplasma genitalium</i> and fluoroquinolone resistance detection using a novel qPCR assay in Barcelona, Spain. <i>Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica</i> . 2020.38(6):293-294.	Exclusion reason: Wrong comparator
Twin J., et al. Transmission and selection of macrolide resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> infections detected by rapid high resolution melt analysis. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2012.7(4):e35593.	Exclusion reason: Wrong comparator
Esitgen Germaner E. T., et al. Rapid point of care testing for four bacterial sexually transmitted infections using the portable isothermal loop-mediated nucleic acid amplification eazyplex platform. <i>Infection</i> . 2023.14:14.	Exclusion reason: Wrong comparator
Van Der Pol B., et al. <i>Mycoplasma genitalium</i> Detection in Urogenital Specimens from Symptomatic and Asymptomatic Men and Women by Use of the cobas TV/MG Test. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2020.58(6):26.	Exclusion reason: Wrong comparator

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Levidiotou S., et al. Chlamydia trachomatis infections in Greece: first prevalence study using nucleic acid amplification tests. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i> . 2005.24(3):207-13.	Exclusion reason: Wrong comparator
Shalepo K., et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia--in-house PCR assays may be effective but overall optimization and quality assurance are urgently needed. <i>APMIS</i> . 2006.114(7-8):500-7.	Exclusion reason: Wrong comparator
Shipitsyna E., et al. Evaluation of six nucleic acid amplification tests used for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in Russia compared with an international strictly validated real-time porA pseudogene polymerase chain reaction. <i>Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology</i> . 2009.23(11):1246-53.	Exclusion reason: Wrong comparator
Plummer E. L., et al. A custom amplicon sequencing approach to detect resistance associated mutations and sequence types in Mycoplasma genitalium. <i>Journal of Microbiological Methods</i> . 2020.179:106089.	Exclusion reason: Wrong comparator
Haripriya V., et al. A study on the comparison between clinical and microbiological diagnoses of sexually transmitted diseases. <i>Journal of the Indian Medical Association</i> . 2002.100(6):372-5.	Exclusion reason: Wrong comparator
Eastick K., et al. A novel polymerase chain reaction assay to detect Mycoplasma genitalium. <i>Molecular Pathology</i> . 2003.56(1):25-8.	Exclusion reason: Wrong comparator
Tulsiani Drud S., et al. Evaluation of the ResistancePlus MG Flexible assay for the detection of wild-type and 23S rRNA-mutated Mycoplasma genitalium. <i>Journal of clinical microbiology</i> . 2020.08.	Exclusion reason: Wrong comparator
Wroblewski J. K., et al. Comparison of transcription-mediated amplification and PCR assay results for various genital specimen types for detection of Mycoplasma genitalium. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2006.44(9):3306-12.	Exclusion reason: Wrong comparator
McNicol J.; J. Debattista. Use of the UriSwab collection device for testing of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: implications for a postal testing service. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2013.24(6):477-80.	Exclusion reason: Wrong comparator
Mason P. R., et al. Chlamydia trachomatis in symptomatic and asymptomatic men: detection in urine by enzyme immunoassay. <i>Central African Journal of Medicine</i> . 2000.46(3):62-5.	Exclusion reason: Wrong comparator
Van Der Pol B., et al. Evaluation of the Performance of the Cobas CT/NG Test for Use on the Cobas 6800/8800 Systems for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Male and Female Urogenital Samples. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2019.57(4):04.	Exclusion reason: Wrong comparator
de Salazar A., et al. Comparison between Aptima Assays (Hologic) and the Allplex STI Essential Assay (Seegene) for the diagnosis of Sexually transmitted infections. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2019.14(9):e0222439.	Exclusion reason: Wrong comparator
Herrmann B.; K. Malm. Comparison between Abbott m2000 RealTime and Alinity m STI systems for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma genitalium. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i> . 2021.40(10):2217-2220.	Exclusion reason: Wrong comparator
Garcia-Sanchez E., et al. Comparison of the Aptima MG and Cobas TV/MG tests for the detection of Mycoplasma genitalium in urogenital and extragenital samples. <i>Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica</i> . 2023.41(2):103-106.	Exclusion reason: Wrong comparator
Murray G. L., et al. Evaluation of ResistancePlus MG Flexible, a 'near-patient' test for the detection of Mycoplasma genitalium and macrolide resistance mutations, using freshly collected clinical samples. <i>Journal of Medical Microbiology</i> . 2021.70(1).	Exclusion reason: Wrong comparator
Basu I., et al. High Macrolide Resistance in Mycoplasma genitalium Strains Causing Infection in Auckland, New Zealand. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2017.55(7):2280-2282.	Exclusion reason: Wrong comparator
Vandana W. V.; N. K. Saxena. A study of the prevalence of gonorrhoea among high risk population in Hyderabad, A.P. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> . 2013.4(1):216-220.	Exclusion reason: Wrong comparator
Maina A. N., et al. Diagnostic accuracy of the syndromic management of four STIs among individuals seeking treatment at a health centre in Nairobi, Kenya: a cross-sectional study. <i>The Pan African medical journal</i> . 2021.40:138.	Exclusion reason: Wrong intervention
Liu H., et al. Do STD clinics correctly diagnose STDs? An assessment of STD management in Hefei, China. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2003.14(10):665-71.	Exclusion reason: Wrong intervention
Van Der Pol B., et al. Evaluation of the Performance of a Point-of-Care Test for Chlamydia and Gonorrhoea. <i>JAMA Network Open</i> . 2020.3(5):e204819.	Exclusion reason: Wrong intervention
Franklin W. B., et al. Chlamydia and gonorrhoea screening using urine-based nucleic acid amplification testing among males entering New York City jails: a pilot study. <i>Journal of Correctional Health Care</i> . 2012.18(2):120-30.	Exclusion reason: Wrong intervention
Sarier M., et al. Evaluating the utility of the A.F. Genital System test for pathogen diagnosis in acute male urethritis. <i>Andrologia</i> . 2022.54(4):e14377.	Exclusion reason: Wrong intervention

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Lee T. F., et al. Performance of two commercial multiplex polymerase chain reaction assays for the etiological diagnosis of sexually transmitted infections among men who have sex with men. <i>Journal of Microbiology, Immunology & Infection</i> . 2023.56(1):104-110.	Exclusion reason: Wrong intervention
Clark J. L., et al. Syndromic management and STI control in urban Peru. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2009.4(9):e7201.	Exclusion reason: Wrong intervention
Chomvarin C., et al. Development of EIA for detection of Chlamydia trachomatis in genital specimens. <i>Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health</i> . 2000.31(1):96-103.	Exclusion reason: Wrong intervention
Tshokey T., et al. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoea and treatment outcomes of gonococcal urethritis suspected patients in two large hospitals in Bhutan, 2015. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2018.13(8):e0201721.	Exclusion reason: Wrong intervention
Yin Y. P., et al. Syndromic and laboratory diagnosis of sexually transmitted infection: a comparative study in China. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2008.19(6):381-4.	Exclusion reason: Wrong intervention
Yu M. C., et al. Aetiology of sexually transmitted disease (STD) and comparison of STD syndromes and aetiological diagnosis in Taipei, Taiwan. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2005.11(11):914-8.	Exclusion reason: Wrong intervention
Lamba H., et al. Detection of chlamydia on meatal swabs. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2001.77(3):224.	Exclusion reason: Wrong intervention
Nassar F. A., et al. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. <i>Advances in Medical Sciences</i> . 2008.53(1):80-6.	Exclusion reason: Wrong intervention
Parra-Sanchez M., et al. Evaluation of a dilution method for non-evaluable results in the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae with the Cobas 4800 platform. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i> . 2017.35(6):364-366.	Exclusion reason: Wrong Language
Barbee L. A., et al. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extragenital gonorrhea and chlamydial infections in men who have sex with men sexually transmitted disease clinic patients. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2014.41(3):168-72.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Trembizki E., et al. High levels of macrolide-resistant Mycoplasma genitalium in Queensland, Australia. <i>Journal of Medical Microbiology</i> . 2017.66(10):1451-1453.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Barrientos-Duran A., et al. Detection of sexually transmitted disease-causing pathogens from direct clinical specimens with the multiplex PCR-based STD Direct Flow Chip Kit. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i> . 2020.39(2):235-241.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Fontana C., et al. Performance of strand displacement amplification assay in the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. <i>Japanese Journal of Infectious Diseases</i> . 2005.58(5):283-8.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Le Roy C., et al. Evaluation of two commercial real-time PCR assays for detection of Mycoplasma genitalium in urogenital specimens. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2014.52(3):971-3.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Hjelmevoll S. O., et al. Clinical validation of a real-time polymerase chain reaction detection of Neisseria gonorrhoeae porA pseudogene versus culture techniques. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2008.35(5):517-20.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Ryan C., et al. BD ProbeTec ET assay for the diagnosis of gonorrhoea in a high-risk population: a protocol for replacing traditional microscopy and culture techniques. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2007.83(3):175-9; discussion 179.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Couldwell D. L., et al. Failure of moxifloxacin treatment in Mycoplasma genitalium infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2013.24(10):822-8.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Vats V., et al. Detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in male patients with non-gonococcal urethritis attending an STD clinic [6]. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2004.80(4):327-328.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Chernesky M., et al. Urinary Meatal Swabbing Detects More Men Infected With Mycoplasma genitalium and Four Other Sexually Transmitted Infections Than First Catch Urine. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2017.44(8):489-491.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Naidu P., et al. Evaluation of 5 commercial assays for the detection of Mycoplasma genitalium and other Urogenital Mycoplasmas. <i>Medical Microbiology & Immunology</i> . 2021.210(1):73-80.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Geertsen R., et al. Evaluation of an automated extraction method for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by Cobas Amplicor PCR from different sample materials. <i>Scandinavian Journal of Infectious Diseases</i> . 2007.39(5):405-8.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Pope C. F., et al. Positive predictive value of the Becton Dickinson VIPER system and the ProbeTec GC Q x assay, in extracted mode, for detection of Neisseria gonorrhoeae. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2010.86(6):465-9.	Exclusion reason: Wrong outcomes

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Mayta H., et al. Use of a reliable PCR assay for the detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Peruvian patients. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2006.12(8):809-12.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Mehta S. D., et al. Emergence of quinolone resistance and cephalosporin MIC creep in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from a cohort of young men in Kisumu, Kenya, 2002 to 2009. <i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy</i> . 2011.55(8):3882-8.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Sugunendran H., et al. Comparison of urine, first and second endourethral swabs for PCR based detection of genital <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in male patients. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2001.77(6):423-6.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Wang H., et al. Multiplex polymerase chain reaction-based reverse line blot hybridization assay to detect common genital pathogens. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2010.21(5):320-5.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Kulkarni S. V., et al. Detection of mutations in <i>mtrR</i> gene in quinolone resistant strains of <i>N.gonorrhoeae</i> isolated from India. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2015.33(2):277-281.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Zhao L., et al. Multiplex TaqMan real-time PCR platform for detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> with decreased susceptibility to ceftriaxone. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2019.93(4):299-304.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Le Roux M. C., et al. Aetiological agents of urethritis in symptomatic South African men attending a family practice. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2010.21(7):477-81.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Verma R., et al. Diagnostic implications of 16S ribosomal assay for gonorrhoea. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2010.86(6):461-4.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Wheeler H. L., et al. Molecular testing (strand displacement assay) for identification of urethral gonorrhoea in men: can it replace culture as the gold standard? <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2005.16(6):430-2.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Dean J. A., et al. Improved sensitivity from pooled urine, pharyngeal and rectal specimens when using a molecular assay for the detection of chlamydia and gonorrhoea near point of care. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2021.97(6):471-472.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Mangold K. A., et al. <i>Neisseria</i> species identification assay for the confirmation of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -positive results of the COBAS Amplicor PCR. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2007.45(5):1403-9.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Boyadzhyan B., et al. Comparison of the APTIMA CT and GC assays with the APTIMA combo 2 assay, the Abbott LCx assay, and direct fluorescent-antibody and culture assays for detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2004.42(7):3089-93.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Unemo M., et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima <i>Mycoplasma genitalium</i> assay, with data on <i>M. genitalium</i> prevalence and antimicrobial resistance in <i>M. genitalium</i> in Denmark, Norway and Sweden in 2016. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2018.24(5):533-539.	Exclusion reason: Wrong outcomes
Fresse A. S., et al. Diagnosis and follow-up of genital chlamydial infection by direct methods and by detection of serum IgG, IgA and secretory IgA. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2010.28(4):326-31.	Exclusion reason: Wrong population
Ayalew E., et al. Comparison of syndromic versus laboratory-confirmed diagnosis of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and <i>Treponema pallidum</i> , infections at the selected health centers in Addis Ababa, Ethiopia. <i>Reproductive Health</i> . 2022.19(1):88.	Exclusion reason: Wrong population
Chen W., et al. Application of Isothermal Signal Amplification Technique in the Etiological Diagnosis of Gonorrhea and Drug Resistance Gene Detection. <i>Computational & Mathematical Methods in Medicine</i> . 2022.2022:5989889.	Exclusion reason: Wrong population
Schuurs T. A., et al. Detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in an STI population: performances of the Presto CT-NG assay, the Lightmix Kit 480 HT CT/NG and the COBAS Amplicor with urine specimens and urethral/cervicovaginal samples. <i>BMJ Open</i> . 2013.3(12):e003607.	Exclusion reason: Wrong population
Kerndt P. R., et al. First report of performance of the Versant CT/GC DNA 1.0 assay (kPCR) for detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2011.49(4):1347-53.	Exclusion reason: Wrong population
Sachdev D., et al. Multi-centric validation of an in-house-developed beacon-based PCR diagnostic assay kit for <i>Chlamydia</i> and <i>Neisseria</i> and portable fluorescence detector. <i>Journal of Medical Microbiology</i> . 2018.67(9):1287-1293.	Exclusion reason: Wrong population
Huh H. J., et al. Comparison between DiaPlexQ TM STI6 and GeneFinder TM STD I/STD II multiplex Real-time PCR Kits in the detection of six sexually transmitted disease pathogens. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2019.33(3):e22703.	Exclusion reason: Wrong population
Diemert D. J., et al. Confirmation by 16S rRNA PCR of the COBAS AMPLICOR CT/NG test for diagnosis of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection in a low-prevalence population. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2002.40(11):4056-9.	Exclusion reason: Wrong population
Wendt N., et al. Prospective evaluation study on the benefit of the simultaneous detection of seven sexually transmitted pathogens for the clinical management of patients suffering from sexually transmitted diseases. <i>Journal of Laboratory Medicine</i> . 2019.43(1):13-20.	Exclusion reason: Wrong population

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Perry M. D., et al. Is confirmatory testing of Roche cobas 4800 CT/NG test <i>Neisseria gonorrhoeae</i> positive samples required? Comparison of the Roche cobas 4800 CT/NG test with an opa/pap duplex assay for the detection of <i>N gonorrhoeae</i> . <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2014.90(4):303-8.	Exclusion reason: Wrong population
Airell A., et al. Verification of clinical samples, positive in AMPLICOR <i>Neisseria gonorrhoeae</i> polymerase chain reaction, by 16S rRNA and <i>gyrA</i> compared with culture. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2005.16(6):415-9.	Exclusion reason: Wrong population
Upton A., et al. Introduction of routine polymerase chain reaction testing for <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in a community laboratory. <i>Sexual Health</i> . 2013.10(4):387-388.	Exclusion reason: Wrong population
Chen X., et al. Sensitive and visual identification of <i>Chlamydia trachomatis</i> using multiple cross displacement amplification integrated with a gold nanoparticle-based lateral flow biosensor for point-of-care use. <i>Frontiers in Cellular & Infection Microbiology</i> . 2022.12:949514.	Exclusion reason: Wrong population
Ma C., et al. Rapid and accurate diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i> in the urogenital tract by a dual-gene multiplex qPCR method. <i>Journal of Medical Microbiology</i> . 2019.68(12):1732-1739.	Exclusion reason: Wrong population
Chernesky M., et al. Impact of urine collection order on the ability of assays to identify <i>Chlamydia trachomatis</i> infections in men. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2003.30(4):345-7.	Exclusion reason: Wrong population
Harindra V., et al. Screening for genital chlamydia infection: DNA amplification techniques should be the test of choice. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2003.14(11):723-6.	Exclusion reason: Wrong population
Kweon O. J., et al. Performance evaluation of a DNA chip assay in the identification of major genitourinary pathogens. <i>Journal of Microbiological Methods</i> . 2015.109:117-22.	Exclusion reason: Wrong population
Hu X. M., et al. Design and Evaluation of a Novel Multiplex Real-Time PCR Melting Curve Assay for the Simultaneous Detection of Nine Sexually Transmitted Disease Pathogens in Genitourinary Secretions. <i>Frontiers in Cellular & Infection Microbiology</i> . 2019.9:382.	Exclusion reason: Wrong population
Rumyantseva T., et al. Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , and <i>Trichomonas vaginalis</i> . <i>APMIS</i> . 2015.123(10):879-86.	Exclusion reason: Wrong population
Li L., et al. Emerging multidrug resistance contributes to treatment failure in <i>Mycoplasma genitalium</i> infected patients in China. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2023.105(2):115854.	Exclusion reason: Wrong population
Budkaew J., et al. Conventional culture versus nucleic acid amplification tests for screening of urethral <i>Neisseria gonorrhoea</i> infection among asymptomatic men who have sex with men. <i>Pragmatic & Observational Research</i> . 2017.8:167-173.	Exclusion reason: Wrong population
Causler L. M., et al. A field evaluation of a new molecular-based point-of-care test for chlamydia and gonorrhoea in remote Aboriginal health services in Australia. <i>Sexual Health</i> . 2015.12(1):27-33.	Exclusion reason: Wrong population
Whiley D. M., et al. A real-time PCR assay for the detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in genital and extragenital specimens. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2005.52(1):1-5.	Exclusion reason: Wrong population
van Doornum G. J., et al. Comparison between the LCx Probe system and the COBAS AMPLICOR system for detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infections in patients attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2001.39(3):829-35.	Exclusion reason: Wrong population
Berry L.; B. Stanley. Comparison of self-collected meatal swabs with urine specimens for the diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in men. <i>Journal of Medical Microbiology</i> . 2017.66(2):134-136.	Exclusion reason: Wrong population
Bromhead C., et al. Comparison of the cobas 4800 CT/NG test with culture for detecting <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in genital and nongenital specimens in a low-prevalence population in New Zealand. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2013.51(5):1505-9.	Exclusion reason: Wrong population
Berger R. E. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of <i>Mycoplasma genitalium</i> and <i>Chlamydia trachomatis</i> by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. <i>Journal of Urology</i> . 2005.173(6):1989-90.	Exclusion reason: Wrong population
Cao B., et al. DNA Microarray Characterization of Pathogens Associated with Sexually Transmitted Diseases. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2015.10(7):e0133927.	Exclusion reason: Wrong population
Dona V., et al. Mismatch Amplification Mutation Assay-Based Real-Time PCR for Rapid Detection of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and Antimicrobial Resistance Determinants in Clinical Specimens. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2018.56(9):09.	Exclusion reason: Wrong population
Pitt R., et al. Evaluation of the <i>Mycoplasma genitalium</i> Resistance Plus kit for the detection of <i>M. genitalium</i> and mutations associated with macrolide resistance. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2018.94(8):565-567.	Exclusion reason: Wrong population
Mania-Pramanik J., et al. Diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i> infection. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2006.20(1):8-14.	Exclusion reason: Wrong population

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Bissessor M., et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2015.60(8):1228-36.	Exclusion reason: Wrong population
Parra-Sanchez M., et al. Evaluation of the cobas 4800 CT/NG Test for detecting Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae DNA in urogenital swabs and urine specimens. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2012.74(4):338-42.	Exclusion reason: Wrong population
Rockett R., et al. Evaluation of the cobas 4800 CT/NG test for detecting Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2010.86(6):470-3.	Exclusion reason: Wrong population
Xiu L., et al. Simultaneous detection of eleven sexually transmitted agents using multiplexed PCR coupled with MALDI-TOF analysis. <i>Infection & Drug Resistance</i> . 2019.12:2671-2682.	Exclusion reason: Wrong population
Hardwick R., et al. Confirmation of BD ProbeTec Neisseria gonorrhoeae reactive samples by Gen-Probe APTIMA assays and culture. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2009.85(1):24-6.	Exclusion reason: Wrong population
Ma Z., et al. A comprehensive HPV-STI NGS assay for detection of 29 HPV types and 14 non-HPV sexually transmitted infections. <i>Infectious Agents & Cancer [Electronic Resource]</i> . 2022.17(1):9.	Exclusion reason: Wrong population
Horner P., et al. Enhanced enzyme immunoassay with negative-gray-zone testing compared to a single nucleic Acid amplification technique for community-based chlamydial screening of men. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2005.43(5):2065-9.	Exclusion reason: Wrong population
Chrisment D., et al. Detection of macrolide resistance in Mycoplasma genitalium in France. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2012.67(11):2598-601.	Exclusion reason: Wrong population
McKechnie M. L., et al. Simultaneous identification of 14 genital microorganisms in urine by use of a multiplex PCR-based reverse line blot assay. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2009.47(6):1871-7.	Exclusion reason: Wrong population
Schachter J., et al. Detection of Chlamydia trachomatis by nucleic acid amplification testing: our evaluation suggests that CDC-recommended approaches for confirmatory testing are ill-advised. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2006.44(7):2512-7.	Exclusion reason: Wrong population
Trick A. Y., et al. A portable magnetofluidic platform for detecting sexually transmitted infections and antimicrobial susceptibility. <i>Science Translational Medicine</i> . 2021.13(593):12.	Exclusion reason: Wrong population
Templeton K., et al. The detection of Chlamydia trachomatis by DNA amplification methods in urine samples from men with urethritis. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2001.12(12):793-6.	Exclusion reason: Wrong population
Low N., et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> . 2007.11(8):iii-iv, ix.	Exclusion reason: Wrong population
Tosic-Pajic J., et al. Chlamydia trachomatis screening in resource-limited countries - Comparison of diagnostic accuracy of 3 different assays. <i>Journal of Infection in Developing Countries</i> . 2018.12(9):733-740.	Exclusion reason: Wrong population
Fernandez G., et al. Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica</i> . 2016.34(8):471-6.	Exclusion reason: Wrong population
Basarab A., et al. Pilot study to assess the presence of Chlamydia trachomatis in urine from 18-30-year-old males using EIA/IF and PCR. <i>Journal of Family Planning & Reproductive Health Care</i> . 2002.28(1):36-7.	Exclusion reason: Wrong population
Samra Z., et al. Direct simultaneous detection of 6 sexually transmitted pathogens from clinical specimens by multiplex polymerase chain reaction and auto-capillary electrophoresis. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2011.70(1):17-21.	Exclusion reason: Wrong population
Robuffo I., et al. Upgraded diagnostic value of Gen-Probe PACE 2 assay for detection of Chlamydia trachomatis infection. <i>Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents</i> . 2008.22(4):253-61.	Exclusion reason: Wrong population
Jensen I. P., et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in a sexually transmitted disease clinic: evaluation of a urine sample tested by enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in comparison with a cervical and/or a urethral swab tested by culture and polymerase chain reaction. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2003.9(3):194-201.	Exclusion reason: Wrong population
Pond M. J., et al. Accurate detection of Neisseria gonorrhoeae ciprofloxacin susceptibility directly from genital and extragenital clinical samples: towards genotype-guided antimicrobial therapy. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2016.71(4):897-902.	Exclusion reason: Wrong population
Benn P. D., et al. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection and the sexual behaviour of men who have sex with men. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2007.83(2):106-12.	Exclusion reason: Wrong population

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Hopkins M. J., et al. Validation of a laboratory-developed real-time PCR protocol for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine. Sexually Transmitted Infections. 2010.86(3):207-11.	Exclusion reason: Wrong population
Thomas B. J., et al. Qualitative and quantitative aspects of the ligase chain reaction assay for Chlamydia trachomatis in genital tract samples and urines. International Journal of STD & AIDS. 2001.12(9):589-94.	Exclusion reason: Wrong population
Budkaew J., et al. Endourethral swab versus urine collection for real-time PCR with taqman probe based detection of gonorrheal infection among men who have sex with men. Journal of the Medical Association of Thailand. 2018.101(3):323-329.	Exclusion reason: Wrong population
Ratnappuli A., et al. Culture obtained from urethral swab of asymptomatic men who screen positive for Neisseria gonorrhoeae by urine nucleic acid amplification testing. Sexually Transmitted Infections. 2022.98(2):139-141.	Exclusion reason: Wrong population
Goire N., et al. A duplex Neisseria gonorrhoeae real-time polymerase chain reaction assay targeting the gonococcal porA pseudogene and multicopy opa genes. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease. 2008.61(1):6-12.	Exclusion reason: Wrong population
Chernesky M. A., et al. Self-collected swabs of the urinary meatus diagnose more Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections than first catch urine from men. Sexually Transmitted Infections. 2013.89(2):102-4.	Exclusion reason: Wrong population
Kriesel J. D., et al. Multiplex PCR testing for nine different sexually transmitted infections. International Journal of STD & AIDS. 2016.27(14):1275-1282.	Exclusion reason: Wrong population
Abraham S., et al. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2013.11(3):241-9.	Exclusion reason: Wrong population
Mahony J. B., et al. Evaluation of the NucliSens Basic Kit for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in genital tract specimens using nucleic acid sequence-based amplification of 16S rRNA. Journal of Clinical Microbiology. 2001.39(4):1429-35.	Exclusion reason: Wrong population
Marangoni A., et al. Evaluation of the new test VERSANT CT/GC DNA 1.0 assay for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2012.26(2):70-2.	Exclusion reason: Wrong population
Serafini A., et al. Comparison of real-time PCR assay with a commercial rapid test based on the immunochromatographic principle for the detection of Chlamydia trachomatis in seminal fluid and urine specimens. Infezioni in Medicina. 2021.29(4):562-567.	Exclusion reason: Wrong population
Bercot B., et al. Assessment of coinfection of sexually transmitted pathogen microbes by use of the Anyplex II STI-7 molecular kit. Journal of Clinical Microbiology. 2015.53(3):991-993.	Exclusion reason: Wrong population
Schmitt M., et al. Bead-based multiplex sexually transmitted infection profiling. Journal of Infection. 2014.69(2):123-33.	Exclusion reason: Wrong population
Twin J., et al. Comparison of two Mycoplasma genitalium real-time PCR detection methodologies. Journal of Clinical Microbiology. 2011.49(3):1140-2.	Exclusion reason: Wrong population
Creighton S., et al. Concordance between nucleic acid amplification technique and culture for the diagnosis of gonorrhoea. International Journal of STD & AIDS. 2009.20(5):358-9.	Exclusion reason: Wrong population
Bodiyabadu K., et al. Detection of parC gene mutations associated with quinolone resistance in Mycoplasma genitalium: evaluation of a multiplex real-time PCR assay. Journal of Medical Microbiology. 2021.70(3).	Exclusion reason: Wrong population
Akduman D., et al. Evaluation of a strand displacement amplification assay (BD ProbeTec-SDA) for detection of Neisseria gonorrhoeae in urine specimens. Journal of Clinical Microbiology. 2002.40(1):281-3.	Exclusion reason: Wrong population
Liu M. L., et al. Loop-mediated isothermal amplification of Neisseria gonorrhoeae porA pseudogene: a rapid and reliable method to detect gonorrhoea. AMB Express. 2017.7(1):48.	Exclusion reason: Wrong population
Abbai-Shaik N. S., et al. Poor Performance of the Chlamydia Rapid Test Device for the Detection of Asymptomatic Infections in South African Men: A Pilot Study. Journal of Sexually Transmitted Diseases Print. 2016.2016:8695146.	Exclusion reason: Wrong population
Samarawickrama A., et al. Pilot study of use of the BioStar Optical ImmunoAssay GC point-of-care test for diagnosing gonorrhoea in men attending a genitourinary medicine clinic. Journal of Medical Microbiology. 2014.8. 63(PART 8):1111-1112.	Exclusion reason: Wrong population
Casan Lopez C., et al. Evaluation of VIASURE Sexually Transmitted Diseases Real Time PCR Detection kit (CerTest Biotec) for the diagnostic of sexually transmitted infections. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica. 2021.39(5):229-233.	Exclusion reason: Wrong population
Nadala E. C., et al. Performance evaluation of a new rapid urine test for chlamydia in men: prospective cohort study. BMJ. 2009.339:b2655.	Exclusion reason: Wrong population

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Choe H. S., et al. Performance of Anyplex TM II multiplex real-time PCR for the diagnosis of seven sexually transmitted infections: comparison with currently available methods. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2013.17(12):e1134-40.	Exclusion reason: Wrong population
Unemo M., et al. Sensitivity, specificity, inclusivity and exclusivity of the updated Aptima Combo 2 assay, which provides detection coverage of the new diagnostic-escape Chlamydia trachomatis variants. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2020.20(1):419.	Exclusion reason: Wrong population
Jalal H., et al. The superiority of polymerase chain reaction over an amplified enzyme immunoassay for the detection of genital chlamydial infections. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2006.82(1):37-40.	Exclusion reason: Wrong population
Pabbaraju K., et al. Utility of specimens positive for Neisseria Gonorrhoeae by the Aptima combo 2 assay for assessment of strain diversity and antibiotic resistance. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2013.51(12):4156-4160.	Exclusion reason: Wrong population
Walsh A., et al. Molecular detection and confirmation of Neisseria gonorrhoeae in urogenital and extragenital specimens using the Abbott CT/NG RealTime assay and an in-house assay targeting the porA pseudogene. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i> . 2011.30(4):561-7.	Exclusion reason: Wrong population
Dize L., et al. Comparison of self-obtained penile-meatal swabs to urine for the detection of C. trachomatis, N. gonorrhoeae and T. vaginalis. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2013.89(4):305-7.	Exclusion reason: Wrong population
Yasmin R., et al. A modifiable microarray-based universal sensor: providing sample-to-results automation. <i>Heliyon</i> . 2016.2(10):e00179.	Exclusion reason: Wrong research question
Gaunavinaka L., et al. A descriptive study of urethral discharge among men in Fiji. <i>New Zealand Medical Journal</i> . 2014.127(1404):48-52.	Exclusion reason: Wrong research question
Lee S. J., et al. Coinfections with multiple sexually transmitted pathogens in Republic of Korea, 2018-2020. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2022.36(10) (no pagination).	Exclusion reason: Wrong research question
Arif N., et al. Comparative analysis of syndromic case management and polymerase chain reaction based diagnostic assays for treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and genital mycoplasmas in patients of genitourinary discharge. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2017.35(2):286-289.	Exclusion reason: Wrong research question
Zheng Z., et al. An amplification-free, 16S rRNA test for Neisseria gonorrhoeae in urine. <i>Sensors & Diagnostics</i> . 2023.2(1):163-167.	Exclusion reason: Wrong research question
Martin-Sanchez M., et al. Clinical presentation of asymptomatic and symptomatic heterosexual men who tested positive for urethral gonorrhoea at a sexual health clinic in Melbourne, Australia. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2020.20(1):486.	Exclusion reason: Wrong research question
Ballard R. C., et al. Coexistence of urethritis with genital ulcer disease in South Africa: influence on provision of syndromic management. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2002.78(4):274-7.	Exclusion reason: Wrong research question
Rawre J., et al. Distribution of Chlamydia trachomatis omp A genotypes in patients attending a sexually transmitted disease outpatient clinic in New Delhi, India. <i>Indian Journal of Medical Research</i> . 2019.149(5):662-670.	Exclusion reason: Wrong research question
Philipova I., et al. Distribution of chlamydia trachomatis serotypes by DNA sequencing of ompA gene in Sofia, Bulgaria. <i>Problems of Infectious and Parasitic Diseases</i> . 2016.44(2):11-14.	Exclusion reason: Wrong research question
Dumke R., et al. Emergence of Mycoplasma genitalium strains showing mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in the region Dresden, Germany. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2016.86(2):221-3.	Exclusion reason: Wrong research question
Maldonado-Barrueco A., et al. Epidemiology and prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium in a tertiary hospital from Madrid, Spain. <i>Revista Espanola de Quimioterapia</i> . 2023.10:10.	Exclusion reason: Wrong research question
Xiu L., et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of the internationally spreading ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae FC428 clone. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2020.75(1):106-109.	Exclusion reason: Wrong research question
McGowin C. L., et al. High-throughput multistrain polymerase chain reaction quantification of Chlamydia trachomatis from clinical and preclinical urogenital specimens. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2009.64(2):117-23.	Exclusion reason: Wrong research question
Budkaew J., et al. Prevalence and factors associated with gonorrhoea infection with respect to anatomic distributions among men who have sex with men. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2019.14(4):e0211682.	Exclusion reason: Wrong research question
Masue N., et al. System for simultaneous detection of 16 pathogens related to urethritis to diagnose mixed infection. <i>International Journal of Urology</i> . 2007.14(1):39-42.	Exclusion reason: Wrong research question

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Jensen J. S., et al. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of Mycoplasma genitalium DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2004.42(2):683-92.	Exclusion reason: Wrong research question
Ito S., et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. <i>International Journal of Urology</i> . 2016.23(4):325-31.	Exclusion reason: Wrong research question
Ong J. J., et al. Asymptomatic and symptomatic urethral gonorrhoea in men who have sex with men attending a sexual health service. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2017.23(8):555-559.	Exclusion reason: Wrong research question
Pepin J., et al. Etiology of urethral discharge in West Africa: the role of Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis. <i>Bulletin of the World Health Organization</i> . 2001.79(2):118-26.	Exclusion reason: Wrong research question
Menezes Filho J. R., et al. Effectiveness of syndromic management for male patients with urethral discharge symptoms in Amazonas, Brazil. <i>Anais Brasileiros de Dermatologia</i> . 2017.92(6):779-784.	Exclusion reason: Wrong research question
Sanders E. J., et al. Evaluation of WHO screening algorithm for the presumptive treatment of asymptomatic rectal gonorrhoea and chlamydia infections in at-risk MSM in Kenya. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2014.90(2):94-9.	Exclusion reason: Wrong research question
Le Roy C., et al. French Prospective Clinical Evaluation of the Aptima Mycoplasma genitalium CE-IVD Assay and Macrolide Resistance Detection Using Three Distinct Assays. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2017.55(11):3194-3200.	Exclusion reason: Wrong research question
Moncada J., et al. Evaluation of CDC-recommended approaches for confirmatory testing of positive Neisseria gonorrhoeae nucleic acid amplification test results. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2008.46(5):1614-9.	Exclusion reason: Wrong research question
Jacobsson S., et al. WHO laboratory validation of Xpert [®] CT/NG and Xpert [®] TV on the GeneXpert system verifies high performances. <i>APMIS</i> . 2018.126(12):907-912.	Exclusion reason: Wrong research question
Bosnjak Z., et al. Distribution of Chlamydia trachomatis serotypes in clinical urogenital samples from north-eastern Croatia. <i>Current Microbiology</i> . 2012.64(6):552-60.	Exclusion reason: Wrong research question
Tabrizi S. N., et al. Evaluation of the Hologic Panther Transcription-Mediated Amplification Assay for Detection of Mycoplasma genitalium. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2016.54(8):2201-3.	Exclusion reason: Wrong research question
Yoon H. K., et al. An oligonucleotide microarray to detect pathogens causing a sexually transmitted disease. <i>Biochip Journal</i> . 2010.4(2):105-109.	Exclusion reason: Wrong research question
Comar M., et al. Chlamydia trachomatis and HPV co-infections in HIV negative men from a multi-ethnic area of Northern Italy at high prevalence of cervical malignancies. <i>Journal of Medical Virology</i> . 2017.89(9):1654-1661.	Exclusion reason: Wrong research question
Hottes T. S., et al. Cephalosporin and azithromycin susceptibility in Neisseria gonorrhoeae isolates by site of infection, British Columbia, 2006 to 2011. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2013.40(1):46-51.	Exclusion reason: Wrong research question
Chapman K. S., et al. Automated Sexual History and Self-Collection of Extragenital Chlamydia and Gonorrhea Improve Detection of Bacterial Sexually Transmitted Infections in People with HIV. <i>AIDS Patient Care & Stds</i> . 2022.36(S2):104-110.	Exclusion reason: Wrong research question
Xiao L., et al. Evaluation of a real-time PCR assay for detection of Mycoplasma genitalium and macrolide resistance-mediating mutations from clinical specimens. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2018.91(2):123-125.	Exclusion reason: Wrong research question
Siedner M. J., et al. Detection of quinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae in urogenital specimens with the use of real-time polymerase chain reaction. <i>International Journal of STD and AIDS</i> . 2008.19(1):69-71.	Exclusion reason: Wrong research question
Rolskov A. S., et al. Rapid change in the ciprofloxacin resistance pattern among Neisseria gonorrhoeae strains in Nuuk, Greenland: time to reconsider preventive and treatment strategies. <i>International Journal of Circumpolar Health</i> . 2015.74:26916.	Exclusion reason: Wrong research question
Li W. N., et al. Mycoplasma genitalium incidence, treatment failure, and resistance: a retrospective survey of men of infertile couples from a hospital in China. <i>Andrology</i> . 2020.8(1):91-100.	Exclusion reason: Wrong research question
Katusiime C., et al. Characteristics of Sexually Transmitted Infections among High-Risk HIV-Positive Patients Attending an Urban Clinic in Uganda. <i>Journal of the International Association of Providers of AIDS Care</i> . 2016.15(1):36-41.	Exclusion reason: Wrong research question
McAuliffe G. N., et al. Barriers to testing and management of Mycoplasma genitalium infections in primary care. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2019.30(11):1116-1123.	Exclusion reason: Wrong research question

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Jordan N. N., et al. Detection of Three Sexually Transmitted Infections by Anatomic Site: Evidence From an Internet-Based Screening Program. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2020.47(4):243-245.	Exclusion reason: Wrong research question
Wetmore C. M., et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2011.38(3):180-6.	Exclusion reason: Wrong research question
Guschin A., et al. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of <i>Mycoplasma genitalium</i> during treatment of male urethritis with josamycin. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2015.15:40.	Exclusion reason: Wrong research question
Dillon J. A., et al. Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from three Caribbean countries: Trinidad, Guyana, and St. Vincent. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2001.28(9):508-14.	Exclusion reason: Wrong research question
Gesink D., et al. <i>Mycoplasma genitalium</i> in Toronto, Ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance. <i>Canadian Family Physician</i> . 2016.62(2):e96-101.	Exclusion reason: Wrong research question
Moodley P., et al. Molecular epidemiology of recently emergent ciprofloxacin-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in South Africa. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2006.33(6):357-60.	Exclusion reason: Wrong research question
de Barbeyrac B., et al. Detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> in symptomatic and asymptomatic populations with urogenital specimens by AMP CT (Gen-probe incorporated) compared to others commercially available amplification assays. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2000.37(3):181-5.	Exclusion reason: Wrong research question
Ouzounova-Raykova V., et al. Gonococcal infection in symptomatic and asymptomatic persons seeking medical clinics in Sofia--a 3-year study 2008-2010. <i>APMIS</i> . 2011.119(12):864-7.	Exclusion reason: Wrong research question
Butzler M. A., et al. A simple and rapid DNA extraction method for <i>Chlamydia trachomatis</i> detection from urogenital swabs. <i>Diagnostic Microbiology & Infectious Disease</i> . 2017.89(3):182-184.	Exclusion reason: Wrong research question
Ray K., et al. Changing trends in sexually transmitted infections at a Regional STD Centre in north India. <i>Indian Journal of Medical Research</i> . 2006.124(5):559-68.	Exclusion reason: Wrong research question
Hadad R., et al. Evaluation of the new COBAS TaqMan CT test v2.0 and impact on the proportion of new variant <i>Chlamydia trachomatis</i> by the introduction of diagnostics detecting new variant C <i>trachomatis</i> in Orebro county, Sweden. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2009.85(3):190-3.	Exclusion reason: Wrong research question
Goldenberger D., et al. Analysis of 721 <i>Chlamydia trachomatis</i> -positive urogenital specimens from men and women using lymphogranuloma venereum L2-specific real-time PCR assay. <i>Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin</i> . 2006.11(10):E061018.4.	Exclusion reason: Wrong research question
Wenling C., et al. Analysis of the antibiotic sensitivity of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Guangzhou, Peoples Republic of China. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2000.27(8):480-2.	Exclusion reason: Wrong research question
Wilson S. P., et al. Reliable Rapid Assay for Gonorrhea and Chlamydia in the Emergency Department. <i>Journal of Emergency Medicine</i> . 2017.53(6):890-895.	Exclusion reason: Wrong research question
Soler M., et al. Multiplexed nanoplasmonic biosensor for one-step simultaneous detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in urine. <i>Biosensors & Bioelectronics</i> . 2017.94:560-567.	Exclusion reason: Wrong research question
Tabrizi S. N., et al. Prospective Evaluation of ResistancePlus MG, a New Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of <i>Mycoplasma genitalium</i> and Macrolide Resistance. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2017.55(6):1915-1919.	Exclusion reason: Wrong research question
Shover C. L., et al. Accuracy of Presumptive Gonorrhea Treatment for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men: Results from a Large Sexual Health Clinic in Los Angeles, California. <i>Lgbt Health</i> . 2018.5(2):139-144.	Exclusion reason: Wrong research question
Yu R. X., et al. Antimicrobial Susceptibility Evaluation and Multiple-Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolates in China in 2012. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2017.44(4):197-201.	Exclusion reason: Wrong research question
Moncada J., et al. Detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Rectal and Oropharyngeal Swabs and Urine Specimens from Men Who Have Sex With Men with Abbott's M2000 RealTime. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2015.42(11):650-1.	Exclusion reason: Wrong research question
Bachmann L. H., et al. Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhea. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2002.40(10):3596-601.	Exclusion reason: Wrong research question
Wind C. M., et al. Successful Combination of Nucleic Acid Amplification Test Diagnostics and Targeted Deferred <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Culture. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2015.53(6):1884-90.	Exclusion reason: Wrong research question

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Zitat	Ausschlussgrund
Bhattacharya A., et al. Detection of Neisseria gonorrhoeae in Genital and Extragenital Sites in Men Who Have Sex with Men in India. Sexually Transmitted Diseases. 2023.50(2):128.	Exclusion reason: Wrong research question
Zeeberg B., et al. Comparison of strand displacement and ligase chain amplification for detection of Chlamydia trachomatis infection in urogenital specimens. Clinical Microbiology & Infection. 2005.11(9):761-4.	Exclusion reason: Wrong research question
Whiley D. M.; T. P. Sloots. Comparison of three in-house multiplex PCR assays for the detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis using real-time and conventional detection methodologies. Pathology. 2005.37(5):364-70.	Exclusion reason: Wrong research question
Edberg A., et al. A comparative study of three different PCR assays for detection of Mycoplasma genitalium in urogenital specimens from men and women. Journal of Medical Microbiology. 2008.57(Pt 3):304-309.	Exclusion reason: Wrong research question
Mohrenschlager M., et al. Diagnosis of major sexually transmitted infections in the doctor's office: Bacterial infections. [German]. MMW-Fortschritte der Medizin. 2004.146(51-52):33-37.	Exclusion reason: Wrong study design
Taylor-Robinson D., et al. Diagnosis of some genital-tract infections: part 2. Molecular tests and the new challenges. International Journal of STD & AIDS. 2020.31(3):198-207.	Exclusion reason: Wrong study design
Verma R., et al. Diagnostic approach to gonorrhoea: Limitations. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases. 2009.30(1):61-64.	Exclusion reason: Wrong study design
Van Der Pol B. Profile of the triplex assay for detection of chlamydia, gonorrhoea and trichomonas using the BD MAX TM System. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2017.17(6):539-547.	Exclusion reason: Wrong study design
Wi T. E., et al. Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward. Journal of the International AIDS Society. 2019.22 Suppl 6:e25343.	Exclusion reason: Wrong study design
Franco-Acosta A., et al. Emergence of genital infections due to Haemophilus pittmaniae and Haemophilus sputorum. Infectious Diseases Now. 2022.52(4):227-229.	Exclusion reason: Wrong study design
Rosales-Castillo A., et al. Emerging presence of urethritis and balanitis by Pasteurella bettyae. Infectious Diseases Now. 2021.51(5):492-494.	Exclusion reason: Wrong study design
Haidl G.; J. P. Allam. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: what seems to be the trouble? Asian Journal of Andrology. 2022.24(1):121-122.	Exclusion reason: Wrong study design
McKechnie M. L., et al. Simultaneous direct identification of genital microorganisms in voided urine using multiplex PCR-based reverse line blot assays. Methods in Molecular Biology. 2013.943:229-45.	Exclusion reason: Wrong study design
Hardick J., et al. Erratum: Performance of the gen-probe transcription-mediated amplification research assay compared to that of a multitarget real-time PCR for Mycoplasma genitalium detection (Journal of Clinical Microbiology (2006) 44, 4 (1236-1240)). Journal of Clinical Microbiology. 2006.44(6):2320.	Exclusion reason: Wrong study design
Clebak K. T., et al. Aptima Assay for Detection of Mycoplasma genitalium Infection. American Family Physician. 2021.104(5):517-518.	Exclusion reason: Wrong study design
Zhou Y., et al. Performance of point-of-care tests for the detection of chlamydia trachomatis infections: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021.37:100961.	SR with insufficient methodological quality
Cantor A., et al. Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021.326(10):957-966.	SR with insufficient methodological quality
Cantor A., et al. Agency for Healthcare Research and Quality. 2021:09.	SR with insufficient methodological quality
Moncada J., et al. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of nucleic acid amplification tests. Journal of Clinical Microbiology. 2009.47(6):1657-62.	Wrong comparator
Van Der Pol B., et al. Enhancing the specificity of the COBAS AMPLICOR CT/NG test for Neisseria gonorrhoeae by retesting specimens with equivocal results. Journal of Clinical Microbiology. 2001.39(9):3092-8.	Wrong comparator
Sarier M., et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? Andrologia. 2018.50(10):e13143.	Wrong intervention

Zitat	Ausschlussgrund
Shigemura K., et al. Rapid detection of the fluoroquinolone resistance-associated ParC mutation in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> using TaqMan probes. <i>International Journal of Urology</i> . 2006.13(3):277-81.	Wrong outcome
Bellinato F., et al. Clinical profile and co-infections of urethritis in males. <i>Italian Journal of Dermatology and Venereology</i> . 2021.156(6):681-685.	Wrong outcome
Grillo-Ardila C. F., et al. Rapid point of care test for detecting urogenital <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in nonpregnant women and men at reproductive age. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015.2015(5) (no pagination).	Wrong population
Grillo-Ardila C. F., et al. Rapid point of care test for detecting urogenital <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in nonpregnant women and men at reproductive age. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2020.1:CD011708.	Wrong population
Situ S. F., et al. Conventional versus molecular detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> among males in a sexually transmitted infections clinic. <i>Malaysian Journal of Pathology</i> . 2017.39(1):25-31.	Wrong population
Pittaras T. E., et al. Comparison of penile skin swab with intra-urethral swab and first void urine for polymerase chain reaction-based diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i> urethritis in male patients. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2008.35(12):999-1001.	Wrong population
Boiko I., et al. High prevalence of <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and particularly <i>Trichomonas vaginalis</i> diagnosed using US FDA-approved Aptima molecular tests and evaluation of conventional routine diagnostic tests in Ternopil, Ukraine. <i>APMIS</i> . 2019.127(9):627-634.	Wrong population
Jensen J. S., et al. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of <i>Mycoplasma genitalium</i> and <i>Chlamydia trachomatis</i> by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2004.31(8):499-507.	Wrong population
Hurly D. S., et al. Field evaluation of the CRT and ACON chlamydia point-of-care tests in a tropical, low-resource setting. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2014.90(3):179-84.	Wrong population

6.3.2 Therapie der Urethritis

Reference	Reason for exclusion
Seña A., et al. <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , and <i>Trichomonas vaginalis</i> infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. <i>2012.206(3):357-365</i> .	Wrong study design
Sethupathi M.; A. Blackwell. <i>Chlamydia trachomatis</i> infection: The efficacy and safety of a fast-track referral and treatment system. <i>International Journal of STD and AIDS</i> . 2009.20(3):184-187.	Wrong study design
Thompson C. Azithromycin v oxytetracycline for the treatment of non-specific urethritis [5]. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2000.76(3):222.	Wrong study design
Wood G. E., et al. Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. <i>Mycoplasma genitalium</i> Strains and Their Association with Treatment Outcomes. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2021.59(11) (no pagination).	Wrong study design
Jacups S. P., et al. How accurate is presumptive <i>Chlamydia trachomatis</i> treatment? A 6-month clinical audit of a walk-in sexual health service. <i>Sexual Health</i> . 2021.18(5):413-420.	Wrong study design
Brin C., et al. Clinical, epidemiological and therapeutic characteristics of <i>Mycoplasma genitalium</i> infection in a French STI center. <i>Infectious Diseases Now</i> . 2022.52(1):13-17.	Wrong study design
Lee J. Y., et al. Retention of clinical trial participants in a study of nongonococcal urethritis (NGU), a sexually transmitted infection in men. <i>Contemporary Clinical Trials</i> . 2012.33(4):606-10.	Wrong study design
Horner P., et al. Which azithromycin regimen should be used for treating <i>Mycoplasma genitalium</i> ? A meta-analysis. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2018.94(1):14-20.	Wrong study design
Dietz J., et al. Sexually transmitted infections caused by <i>Mycoplasma genitalium</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : Diagnosis and treatment. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> . 2018.25(10):457-466.	Wrong study design
Theuretzbacher U., et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for new and current therapeutic drugs for uncomplicated gonorrhoea-challenges and opportunities. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> . 2020.26(12):1630-1635.	Wrong study design
van der Schalk T. E., et al. Molecular basis of antimicrobial resistance in <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> . 2020.55(4):105911.	Wrong study design
Dumke R., et al. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> . 2019.18:118-121.	Wrong study design
Guiraud J., et al. Lower <i>mgpB</i> diversity in macrolide-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> infecting men visiting two sexually transmitted infection clinics in Montpellier, France. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2021.76(1):43-47.	Wrong study design

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Reference	Reason for exclusion
Guiraud J., et al. Molecular Typing Reveals Distinct Mycoplasma genitalium Transmission Networks among a Cohort of Men Who Have Sex with Men and a Cohort of Women in France. <i>Microorganisms</i> . 2022.10(8):06.	Wrong study design
Bartoletti R., et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? <i>European Urology Focus</i> . 2019.5(1):29-35.	Wrong study design
Murray G. L., et al. Moxifloxacin and Sitafoxacin Treatment Failure in Mycoplasma genitalium Infection: Association with parC Mutation G248T (S83I) and Concurrent gyrA Mutations. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 2020.221(6):1017-1024.	Wrong study design
Scangarella-Oman N. E., et al. Microbiological analysis from a phase 2 randomized study in adults evaluating single oral doses of gepotidacin in the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea caused by neisseria gonorrhoeae. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2018.62(12) (no pagination).	Wrong study design
Murray G. L., et al. parC Variants in Mycoplasma genitalium: Trends over Time and Association with Moxifloxacin Failure. <i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy</i> . 2022.66(5):e0027822.	Wrong study design
Cole M., et al. Gentamicin, azithromycin and ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the relationship between antibiotic MIC and clinical outcome. 2020.75(2):449-457.	Wrong study design
Read T. R., et al. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral Mycoplasma genitalium: Impact on Treatment Outcome and Resistance. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2017.64(3):250-256.	Wrong study design
Nadal-Baron P., et al. Neisseria gonorrhoeae culture growth rates from asymptomatic individuals with a positive nucleic acid amplification test. <i>Letters in Applied Microbiology</i> . 2022.75(5):1215-1224.	Wrong study design
Cameron-McDermott S. M., et al. Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates and syndromic treatment of men with urethral discharge in Kingston, Jamaica, 2018-19. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> . 2021.77(1):218-222.	Wrong study design
Geisler W. M., et al. Diagnosis and Management of Uncomplicated Chlamydia trachomatis Infections in Adolescents and Adults: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2022.74(Suppl_2):S112-S126.	Wrong study design
Kang-Birken S. L. Challenges in Treating Chlamydia trachomatis, Including Rectal Infections: Is It Time to Go Back to Doxycycline? <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2022.56(3):330-338.	Wrong study design
Ahmadi M. H. Resistance to tetracyclines among clinical isolates of Mycoplasma hominis and Ureaplasma species: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2021.76(4):865-875.	Wrong setting
Burmeister P., et al. The Use of Gentamicin for Treatment of Urogenital and Extragenital Gonorrhoea: A Systematic Review of Efficacy Data. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2020.54(10):1030-1037.	Wrong patient population
Li Y., et al. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating Mycoplasma genitalium infection. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2017.28(11):1106-1114.	Wrong patient population
Unemo M., et al. Background review for the '2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults'. <i>International Journal of STD and AIDS</i> . 2021.32(2):108-126.	Wrong patient population
Barbee L. A.; M. R. Golden. Aztreonam for Neisseria gonorrhoeae: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2020.75(7):1685-1688.	Wrong patient population
Hansen M. P., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2019.2019(1) (no pagination).	Wrong patient population
Geisler W., et al. Safety and efficacy of WC2031 versus vibramycin for the treatment of uncomplicated urogenital Chlamydia trachomatis infection: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial. 2012.55(1):82-88.	Wrong patient population
Tobin J. M., et al. Which treatment for genital tract Chlamydia trachomatis infection? <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2004.15(11):737-9.	Wrong patient population
Bercot B., et al. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of Mycoplasma genitalium Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2021.73(7):e2127-e2133.	Wrong patient population
Lucena Nemirosky J., et al. Macrolide resistance in Mycoplasma genitalium in Catalonia, Spain: a 1 year prospective study. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2021.76(10):2702-2707.	Wrong patient population
Ruan Y., et al. Report: Clinical curative effect of traditional Chinese medicine combined with doxycycline in the treatment of genital Chlamydia trachomatis and Urea plasma urealyticum infections. <i>Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences</i> . 2015.28(4 Suppl):1555-7.	Wrong patient population
Topic A., et al. Azithromycin: 1.0 or 3.0 Gram dose in the treatment of patients with asymptomatic urogenital chlamydial infections [3]. <i>Journal of Chemotherapy</i> . 2006.18(1):115-116.	Wrong patient population
Kato H., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Azithromycin Versus Moxifloxacin for the Initial Treatment of Mycoplasma genitalium Infection. <i>Antibiotics</i> . 2022.11(3):07.	Wrong patient population
Khosropour C., et al. Suboptimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: a prospective cohort study. 2014.90(1):3-7.	Wrong outcomes
Bhatambare G. S.; R. P. Karyakarte. Penicillin resistant Neisseria gonorrhoeae at Aurangabad. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2001.19(3):155-6.	Wrong outcomes
Ng A.; J. D. C. Ross. Trichomonas vaginalis infection: How significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? <i>International Journal of STD and AIDS</i> . 2016.27(1):63-65.	Wrong outcomes
Black V., et al. The detection of urethritis pathogens among patients with the male urethritis syndrome, genital ulcer syndrome and HIV voluntary counselling and testing clients: should South Africa's syndromic management approach be revised? <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2008.84(4):254-8.	Wrong outcomes

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Reference	Reason for exclusion
Bharara T., et al. Rising trend of antimicrobial resistance among Neisseria gonorrhoeae isolates and the emergence of N. gonorrhoeae isolate with decreased susceptibility to ceftriaxone. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2015.33(1):39-42.	Wrong outcomes
Liu H., et al. Is syndromic management better than the current approach for treatment of STDs in China? Evaluation of the cost-effectiveness of syndromic management for male STD patients. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2003.30(4):327-330.	Wrong outcomes
Alyasari H. F., et al. Inhibitory effects of garlic extract on uropathogenic escherichia coli; proteus mirabilis and trichomonas vaginalis isolated from urogenital tract cases. <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> . 2018.11(3):1071-1077.	Wrong outcomes
Ando N., et al. High prevalence of circulating dual-class resistant Mycoplasma genitalium in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. <i>JAC-antimicrobial Resistance</i> . 2021.3(2) (no pagination).	Wrong outcomes
Zheng W. W., et al. Examination of ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in 4082 Chinese patients. <i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i> . 2021.54(2):1-4.	Wrong outcomes
Calzada F., et al. Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on Trichomonas vaginalis trophozoites. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> . 2007.113(2):248-251.	Wrong outcomes
Bachmann L. H., et al. Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhea. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2002.40(10):3596-601.	Wrong outcomes
Chambers L. C., et al. Resolution of Symptoms and Resumption of Sex After Diagnosis of Nongonococcal Urethritis Among Men Who Have Sex With Men. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2019.46(10):676-682.	Wrong outcomes
Chalamilla G., et al. Patterns of sexually transmitted infections in adolescents and youth in Dar es Salaam, Tanzania. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2006.6 (no pagination).	Wrong outcomes
Brown L. B., et al. Neisseria gonorrhoeae antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2010.37(3):169-72.	Wrong outcomes
Farhi D., et al. Neisseria gonorrhoeae antibiotic resistance in Paris, 2005 to 2007: Implications for treatment guidelines. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> . 2009.89(5):484-487.	Wrong outcomes
Smith K., et al. Biological and Behavioral Factors Associated With Positive Chlamydia Retests. 2017.44(7):417-422.	Wrong outcomes
Gupta C. M., et al. Clinical and bacteriological study of urethral discharge. <i>Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology</i> . 2001.67(4):185-7.	Wrong outcomes
De Baetselier I., et al. Worryingly high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluorquinolones in Mycoplasma genitalium among men who have sex with men with recurrent sexually transmitted infections. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2022.33(4):385-390.	Wrong outcomes
Deborde M., et al. High prevalence of Mycoplasma genitalium infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV pre-exposure prophylaxis program. <i>Medecine et Maladies Infectieuses</i> . 2019.49(5):347-349.	Wrong outcomes
He M., et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Mycoplasmas and Chlamydiae in patients with genital tract infections in Shanghai, China. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2016.22(8):548-52.	Wrong outcomes
Gu X., et al. Epidemiological investigation and antimicrobial susceptibility analysis of mycoplasma in patients with genital manifestations. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2020.34(4):e23118.	Wrong outcomes
Le Roy C., et al. Identification of 16S rRNA mutations in Mycoplasma genitalium potentially associated with tetracycline resistance in vivo but not selected in vitro in M. genitalium and Chlamydia trachomatis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2021.76(5):1150-1154.	Wrong outcomes
Ayinde O.; J. D. C. Ross. Time to resolution of genital symptoms for uncomplicated gonorrhoea: a prospective cohort study. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2021.97(5):368-374.	Wrong outcomes
Amito Florence P., et al. The prevalence and antibiotics susceptibility pattern of Neisseria gonorrhoeae in patients attending OPD clinics at St. Mary's Hospital Lacor Uganda. <i>Journal of Preventive Medicine & Hygiene</i> . 2012.53(4):186-9.	Wrong outcomes
Adelantado Lacasa M.; X. Beristain. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection and antibiotic resistance in Navarra (North Spain). <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2019.95(7):549.	Wrong outcomes
Bilir Y. A., et al. Prevalence of mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum in patients with urogenital symptoms. <i>Haseki Tip Bulteni</i> . 2011.49(3):99-101.	Wrong language
Hongyao L., et al. Evaluation of treatment in gonococcal urethritis complicated with Chlamydia trachomatis by sparfloracin. 2000.25(2):154-155+160.	Wrong language
Yuan F., et al. Comparison on effects of catifloxacin and azithromycin on non-gonococcal urethritis. 2003.14(5):282.	Wrong language
Tan D., et al. Observation on clinical efficacy of sparfloracin in the treatment of nongonococcal urethritis. 2000.25(3):240+s1+s3.	Wrong language
Kniaz'kin I., et al. Use of avelox in treating urogenital infections in men. 2002(5):6-8.	Wrong language
Kovalyeva Y., et al. The efficiency of combination therapy of non-gonococcal urethritis in men. 2020(5):5-9.	Wrong language
Huang H. Q., et al. Randomized controlled multicenter clinical studies on azithromycin for infection treatment of non-gonococcal urethritis and cervicitis infected with Chlamydia trachomatis or mycoplasma. 2002.27(4):237-239+248.	Wrong language
Kungurov N., et al. Open population comparative randomized clinical trial of lavomax efficacy and safety in combined treatment of non-gonococcal urethritis. 2010(5):46-52.	Wrong language
Li G. H., et al. Randomized controlled study on sparfloracin and minocycline in treatment of male nongonococcal urethritis. 2001.26(5):385-386+394.	Wrong language
Han W.; S. Luo. Efficacy of antibiotics combined with -globulin in the treatment of genitourinary chlamydia trachomatis infections of 178 cases. 2006.20(5):40-41.	Wrong language

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Reference	Reason for exclusion
Hamasuna R., et al. Effect of gatifloxacin against Mycoplasma genitalium-related urethritis: an open clinical trial. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2011.87(5):389-90.	Wrong intervention
Tshokey T., et al. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoea and treatment outcomes of gonococcal urethritis suspected patients in two large hospitals in Bhutan, 2015. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2018.13(8):e0201721.	Wrong intervention
Bachmann L. H., et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium Infection, Antimicrobial Resistance Mutations, and Symptom Resolution Following Treatment of Urethritis. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2020.71(10):e624-e632.	Wrong intervention
Mitrani-Gold F. S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis to Estimate the Treatment Effect and Inform a Noninferiority Margin for a Phase 3 Noninferiority Trial in Uncomplicated Urogenital Gonorrhoea. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2022.49(9):635-643.	Wrong indication
Falk L., et al. Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasma genitalium. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2003.79(4):318-9.	Sample size insufficient
Matsumoto T., et al. Single dose of cefodizime completely eradicated multidrug-resistant strain of Neisseria gonorrhoeae in urethritis and uterine cervicitis. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2006.12(2):97-9.	Sample size insufficient
Conway R. J., et al. Resistance-guided treatment of Mycoplasma genitalium infection at a UK sexual health centre. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2021.32(8):758-765.	Sample size insufficient
Wikstrom A.; J. S. Jensen. Mycoplasma genitalium: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2006.82(4):276-9.	Sample size insufficient
Wilson S. P., et al. Gonorrhoea and chlamydia in the emergency department: Continued need for more focused treatment for men, women and pregnant women. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> . 2017.35(5):701-703.	Sample size insufficient
Unemo M., et al. Five-day azithromycin treatment regimen for mycoplasma genitalium infection also effectively eradicates chlamydia trachomatis. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> . 2015.95(6):730-732.	Sample size insufficient
Bednorz R., et al. Chlamydia trachomatis: Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> . 2006.15(4):637-643.	Sample size insufficient
Yamada H., et al. The clinical efficacy of garenoxacin for male non-gonococcal urethritis. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2020.26(4):353-357.	Sample size insufficient
Soda M., et al. Evaluation of the Microbiological Efficacy of a Single 2-Gram Dose of Extended-Release Azithromycin by Population Pharmacokinetics and Simulation in Japanese Patients with Gonococcal Urethritis. <i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy</i> . 2018.62(1):01.	Sample size insufficient
Lu Z., et al. Azithromycin combined with doxycycline in non-gonococcal urethritis. <i>Experimental & Therapeutic Medicine</i> . 2020.20(4):3887-3894.	Sample size insufficient
Hook E. W., 3rd, et al. A Phase 2 Trial of Oral Solithromycin 1200 mg or 1000 mg as Single-Dose Oral Therapy for Uncomplicated Gonorrhoea. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2015.61(7):1043-8.	Sample size insufficient
Durukan D., et al. Doxycycline and Sitafloxacin Combination Therapy for Treating Highly Resistant Mycoplasma genitalium. <i>Emerging Infectious Diseases</i> . 2020.26(8):1870-1874.	Sample size insufficient
Takahashi S., et al. Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2008.14(6):409-12.	Sample size insufficient
Maeda S. I., et al. Treatment of men with urethritis negative for Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum. <i>International Journal of Urology</i> . 2007.14(5):422-425.	Sample size insufficient
Thurman A. R., et al. Mycoplasma genitalium symptoms, concordance and treatment in high-risk sexual dyads. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2010.21(3):177-83.	Sample size insufficient
Le P. T., et al. The detection of microorganisms related to urethritis from the oral cavity of male patients with urethritis. <i>Journal of Infection & Chemotherapy</i> . 2017.23(10):668-673.	Sample size insufficient
Bradshaw C. S., et al. Azithromycin failure in Mycoplasma genitalium urethritis. <i>Emerging Infectious Diseases</i> . 2006.12(7):1149-52.	Sample size insufficient
Guschin A., et al. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with josamycin. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2015.15:40.	Sample size insufficient
Blanco P., et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and other sexually transmitted pathogens in male urethritis in a sexual health centre in New Caledonia. <i>International Journal of STD & AIDS</i> . 2022.33(8):792-798.	Sample size insufficient
Kilic D., et al. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. <i>Japanese Journal of Infectious Diseases</i> . 2004.57(1):17-20.	Sample size insufficient
Doyle M., et al. Nonquinolone options for the treatment of Mycoplasma genitalium in the era of increased resistance. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . 2020.7(8) (no pagination).	Sample size insufficient
Gambini D., et al. Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2000.27(4):226-9.	Sample size insufficient
Yasuda M., et al. In vitro activity of fluoroquinolones against Mycoplasma genitalium and their bacteriological efficacy for treatment of M. genitalium-positive nongonococcal urethritis in men. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2005.41(9):1357-9.	Sample size insufficient
Ovens K. J., et al. High rates of treatment failure for Mycoplasma genitalium among men and women attending a sexual health clinic. <i>BMJ Sexual & Reproductive Health</i> . 2020.46(2):132-138.	Sample size insufficient
Van Valkengoed I. G. M., et al. Follow-up, treatment, and reinfection rates among asymptomatic Chlamydia trachomatis cases in general practice. <i>British Journal of General Practice</i> . 2002.52(481):623-627.	Sample size insufficient

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie „Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 013–099) Konsultationsfassung, Stand: Juli 2024

Reference	Reason for exclusion
Khaki P., et al. Correlation between In vitro susceptibility and treatment outcome with azithromycin in gonorrhoea: a prospective study. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> . 2007.25(4):354-7.	Sample size insufficient
Mena L., et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of <i>Mycoplasma genitalium</i> -positive urethritis in men. 2009.48(12):1649-1654.	Sample size insufficient
Falk L., et al. Time to eradication of <i>Mycoplasma genitalium</i> after antibiotic treatment in men and women. 2015.70(11):3134-3140.	Sample size insufficient
Hammerschlag M. Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents. <i>Journal of Pediatrics</i> 1993;6:961-5. (identified via reference list screening of Paez et al.)	Sample size insufficient
Twin J., et al. Transmission and selection of macrolide resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> infections detected by rapid high resolution melt analysis. <i>PLoS ONE</i> [Electronic Resource]. 2012.7(4):e35593.	Research question already evaluated in RCTs
Kojima M., et al. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> . 2008.32(1):50-4.	Research question already evaluated in RCTs
Murray G. L., et al. Increasing Macrolide and Fluoroquinolone Resistance in <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>Emerging Infectious Diseases</i> . 2017.23(5):809-812.	Research question already evaluated in RCTs
Toh E., et al. Evaluation of Clinical, Gram Stain, and Microbiological Cure Outcomes in Men Receiving Azithromycin for Acute Nongonococcal Urethritis: Discordant Cures Are Associated With <i>Mycoplasma genitalium</i> Infection. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2022.49(1):67-75.	Research question already evaluated in RCTs
Bradshaw C. S., et al. Persistence of <i>Mycoplasma genitalium</i> following azithromycin therapy. <i>PLoS ONE</i> [Electronic Resource]. 2008.3(11) (no pagination).	Research question already evaluated in RCTs
Braam J. F., et al. Macrolide-Resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2022.49(5):360-367.	Research question already evaluated in RCTs
Euctr G. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Single Doses of GSK2140944 in the Treatment of Gonorrhea in Adults. 2016.	Protocol (meanwhile published as full text)
Brittain C., et al. Gentamicin versus ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG trial): Study protocol for a randomised trial. <i>Trials</i> [Electronic Resource]. 2016.17(1) (no pagination).	Protocol (meanwhile published as full text)
Umin. Efficacy and safety of a single 2-g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. 2014.	Protocol (meanwhile published as full text)
Umin. Clinical trial of sitafloxacin against non-gonococcal urethritis. 2010.	Protocol (meanwhile published as full text)
Umin. Clinical study of gatifloxacin on male non-gonococcal urethritis. 2010.	Protocol (meanwhile published as full text)
Umin. Evaluation of efficacy and safety of fluoroquinolone in patients with nongonococcal urethritis. 2010.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. <i>Mycoplasma Genitalium</i> Antibiotic Susceptibility and Treatment (MEGA). 2006.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Randomized, Open-label Phase 2 Study of Oral AZD0914 in the Treatment of Gonorrhoea. 2014.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Efficacy of Combination Therapies for Gonorrhoea Treatment. 2009.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Efficacy and Safety Study of Oral Solithromycin Compared to Intramuscular Ceftriaxone Plus Oral Azithromycin in the Treatment of Patients With Gonorrhoea. 2014.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Comparison of Delafloxacin Versus Ceftriaxone for the Treatment of Uncomplicated Gonorrhoea. 2013.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. A Dose-Ranging Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of GSK2140944 in the Treatment of Uncomplicated Urogenital Gonorrhoea Caused by <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> . 2014.	Protocol (meanwhile published as full text)

Reference	Reason for exclusion
Nct. NGU: doxycycline (Plus or Minus Tinidazole) Versus Azithromycin (Plus or Minus Tinidazole). 2006.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Treatment Failure of Chlamydial Infection in Males and Females in Youth Correctional Facilities. 2009.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Treatment of Chlamydia Infection Comparing WC2031 Tablets With Vibramycin. 2010.	Protocol (meanwhile published as full text)
Nct. Time to Eradication of Mycoplasma Genitalium and Chlamydia Trachomatis After Treatment Commenced. 2012.	Protocol (meanwhile published as full text)
Lee J.; S. Schwebke. Retention of clinical trial participants in a study of non-gonococcal urethritis (NGU), a sexually transmitted infection. 2011.8(4):526-527.	Conference abstract
Sena A., et al. Microbiological cure rates and antimicrobial susceptibility of neisseria gonorrhoeae to ETX0914 (AZD0914) in a phase ii treatment trial for urogenital gonorrhoea. 2016.3.	Conference abstract
Taylor S., et al. A Phase II trial of single-dose oral ETX0914 (AZD0914) for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea. 2016.43(10):S147-s148.	Conference abstract
Pinder M., et al. Mycoplasma genitalium: review of outcomes following introduction of selective testing. 2018.19:S138-.	Conference abstract
Perry C., et al. A phase ii, randomised, study in adult subjects evaluating the efficacy, safety, and tolerability of single doses of gepotidacin (GSK2140944) for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea. 2017.93(Supplement 2):A11.	Conference abstract
Scangarella-Oman N., et al. Microbiological analysis from a phase ii study in adults evaluating single doses of gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea caused by neisseria gonorrhoeae. 2017.93(Supplement 2):A84.	Conference abstract
Ross J., et al. The efficacy and safety of gentamicin for the treatment of genital, pharyngeal and rectal gonorrhoea: a randomised controlled trial. 2017.Conference: 2017 STI and HIV World Congress. Brazil. 93(Supplement 2):A42-a43.	Conference abstract
Mohammadzadeh F., et al. Urogenital chlamydia trachomatis treatment failure with azithromycin: A meta-analysis. International Journal of Reproductive Biomedicine. 2019.17(9):603-620.	Quality insufficient (AM-STAR-2)
Krahn J., et al. Non-standard treatment for uncomplicated Chlamydia trachomatis urogenital infections: a systematic review. BMJ Open. 2018.8(12):e023808.	Quality insufficient (AM-STAR-2)

Management der akuten unkomplizierten Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

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

Subjektive Symptome, z.B.: Dysurie; Algurie; Brennen, Juckreiz oder Schmerzen der distalen Urethra / des Meatus urethrae externus

Klinische Anzeichen, z.B.: Urethraler Ausfluss; Erythem im Bereich des Meatus urethrae externus; inguinale Lymphadenopathie

Differenzialdiagnosen der akuten Urethritis prüfen

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

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

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

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

Spezifische Empfehlungen: Langfassung

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

Erregersdiagnostik

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

Indikation zur empirischen Therapie prüfen

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

Dafür spricht:

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

Dagegen spricht:

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

Klassifikation und Therapieentscheidung

Bestehende Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Klassifikation als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)

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

Verdachtsdiagnose GU (↑↑):

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

Verdachtsdiagnose NGU (↑↑):

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

Keine Indikation zur empirischen Therapie

Empirische Therapie bei Verdacht auf GU:

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

Empirische Therapie bei Verdacht auf NGU:

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

Erregerspezifische antibiotische Therapie möglichst zeitnah nach Erregernachweis (↑↑)

Beratung und Nachsorge

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

• **Nach Erhalt des Erregernachweises: falls empirische antibiotische Therapie nicht erfolgt oder nicht ausreichend breit, adäquate erregerspezifische antibiotische Behandlung möglichst zeitnah einleiten (siehe Langfassung der Leitlinie) (↑↑)**

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



S3-Leitlinie Urethritis

"Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen" (AWMF-Reg.-Nr. 013 – 099)

Kurzfassung

Version 1.0

Stand: 01.10.2024

Gültig bis: 30.09.2029

Besondere Hinweise / Disclaimer

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen

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

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

Hinweis zur Finanzierung

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

Impressum

Federführende Fachgesellschaften

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Redaktion und Korrespondenz

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

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

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

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

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

Inhalt

Besondere Hinweise / Disclaimer.....	ii
Anmerkung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Bezeichnungen	ii
Hinweis zur Finanzierung	iii
Impressum.....	iii
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Flowchart der Leitlinienempfehlungen	6
2 Patienten*zielgruppe und Empfehlungsgrade.....	7
4 Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis	8
4.1 Definition und Klinik der Urethritis	8
4.2 Initiale Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen	8
4.3 Klinische Einteilung der Urethritis.....	9
4.3.1 Klinisch vermutete Ätiologie	9
4.3.2 Akuität der Urethritis.....	10
5 Diagnostik der Urethritis	10
5.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische Urethritis.....	10
5.2 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis	11
5.3 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis.....	11
5.4 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis	12
5.5 Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis.....	12
5.6 Weiterführende Diagnostik bei chronischer / rezidivierender Urethritis	13
5.7 Point of Care-Diagnostik.....	13
6 Therapie der Urethritis.....	14
6.1 Allgemeine Hinweise zu den therapeutischen Empfehlungen.....	14
6.1.1 Dosierungsempfehlungen und Off-label-Anwendungen	14
6.1.2 Dosisanpassung bei Personen unter 18 Jahren, entsprechend des Körpergewichts und bei Komorbidität.....	14
6.2 Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie.....	15
6.3 Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhoeische Urethritis.....	16
6.4 Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhoeische Urethritis	17
6.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i>	18
6.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i>	19
6.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>M. genitalium</i>	20
6.8 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer Mykoplasmen oder Ureaplasmen.....	21
6.9 Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>T. vaginalis</i>	22

7	Beratung und Nachsorge.....	23
7.1	Dauer der sexuellen Karenz.....	23
7.2	Partner*innen-Information, -Diagnostik und –Therapie.....	23
7.3	Ausschluss von HIV und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen	23
7.4	Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen	24
7.5	Test of Cure (ToC) / Kontrolluntersuchung	24
8	Referenzen	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE² und AWMF-Regelwerk⁴ 7

Tabelle 2: Risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen. 24

Abkürzungsverzeichnis

<i>C. albicans</i>	-	<i>Candida albicans</i>
<i>C. trachomatis</i>	-	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>E. coli</i>	-	<i>Escherichia coli</i>
GU	-	Gonorrhoeische Urethritis
<i>G. vaginalis</i>	-	<i>Gardnerella vaginalis</i>
HIV	-	Humanes Immundefizienzvirus
HSV	-	Herpes simplex-Virus
i.v.	-	intravenös
<i>M. genitalium</i>	-	<i>Mykoplasma genitalium</i>
<i>M. hominis</i>	-	<i>Mykoplasma hominis</i>
MRAM	-	Makrolidresistenz-assoziierte Mutationen
NAT	-	Nukleinsäureamplifikationstestung
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NGU	-	Nicht-gonorrhoeische Urethritis
<i>N. meningitidis</i>	-	<i>Neisseria meningitidis</i>
QRAM	-	Fluorchinolonresistenz-assoziierte Mutationen (<i>quinolone resistance-associated mutations</i>)
PCR	-	Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)
PMKG	-	Polymorphkernige Granulozyten (neutrophile Granulozyten)
p.o.	-	<i>per os</i>
PrEP	-	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	-	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomised controlled trial</i>)
ssp.	-	Spezies, Art
STI	-	Sexuell übertragbare Infektion
<i>T. vaginalis</i>	-	<i>Trichomonas vaginalis</i>
TN	-	Richtig Negative (<i>true negatives</i>) bei diagnostischen Tests
ToC	-	<i>Test of cure</i>
TP	-	Richtig Positive (<i>true positives</i>) bei diagnostischen Tests
UE	-	Unerwünschtes Ereignis
<i>U. parvum</i>	-	<i>Ureaplasma parvum</i>
<i>U. urealyticum</i>	-	<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Management der akuten unkomplizierten Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

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

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

Differenzialdiagnosen der akuten Urethritis prüfen

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

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

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

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

Spezifische Empfehlungen: Langfassung

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

Erregersdiagnostik

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

Indikation zur empirischen Therapie prüfen

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

Dafür spricht:

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

Dagegen spricht:

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

Klassifikation und Therapieentscheidung

Bestehende Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Klassifikation als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)

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

Verdachtsdiagnose GU (↑↑):

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

Verdachtsdiagnose NGU (↑↑):

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

Keine Indikation zur empirischen Therapie

Empirische Therapie bei Verdacht auf GU:

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

Empirische Therapie bei Verdacht auf NGU:

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

Erregerspezifische antibiotische Therapie möglichst zeitnah nach Erregernachweis (↑↑)

Beratung und Nachsorge

- Information über...
 - Sexuelle Karez mind. bis 1 Woche nach Abschluss der Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger (↑↑)
 - Information der Partner*innen der letzten Wochen vor Symptombeginn über Notwendigkeit der Diagnostik und ggf. Therapie (↑↑)
 - Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV und andere STI (z.B. Kondome, ggf. HIV-PrEP, Impfungen) (↑↑)
- Testung auf HIV und weitere STI rational und risikoadaptiert anbieten (siehe Tabelle 2 der Leitlinie, Kurzfassung) (↑↑)
- Wiedervorstellung bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie (↑↑)
- ggf. Test of Cure vereinbaren 6–12 Wochen nach Therapie (↑)

• **Nach Erhalt des Erregernachweises: falls empirische antibiotische Therapie nicht erfolgt oder nicht ausreichend breit, adäquate erregerspezifische antibiotische Behandlung möglichst zeitnah einleiten (siehe Langfassung der Leitlinie) (↑↑)**

2 Patienten*zielgruppe und Empfehlungsgrade

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

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

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

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

Die Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an den Vorgaben der Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)-Arbeitsgruppe¹⁻³ und des Leitlinien-Regelwerks der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).⁴ Es wurde eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsgrade verwendet.

Tabelle 1 zeigt die in dieser Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade und die jeweilige Implikation.

Tabelle 1: Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE² und AWMF-Regelwerk⁴

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.

4 Definition, Epidemiologie und klinische Grundlagen der Urethritis

4.1 Definition und Klinik der Urethritis

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

4.2 Initiale Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.03	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis soll aufgrund der Anamnese typischer Symptome und/oder eines körperlichen Untersuchungsbefunds mit typischen klinischen Anzeichen gestellt werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)	
4.04	Um die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis zu stellen, soll mindestens eines der folgenden Symptome oder klinischen Anzeichen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> • Urethraler Ausfluss • Dysurie oder Algurie • Brennen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der distalen Urethra oder des Meatus urethrae externus 	↑↑
	Expert*innenkonsens, Konsens (93%)	

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

Konsensbasierte Empfehlungen		
4.06	<p>Differenzialdiagnostisch sollen, insbesondere bei vorrangiger Angabe von Dysurie, eine Zystitis (Blasenentzündung) und eine Infektion der oberen Harnwege ausgeschlossen werden, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Inkontinenz • Makrohämaturie, Trübung des Urins • Suprapubische Schmerzen • Fieber, Schüttelfrost, Minderung des Allgemeinzustands • Anamnese früherer Zystitiden • Fehlende Sexualkontakte 	↑↑
	<p>Basierend u.a. auf den Angaben der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)⁵; Expert*innenkonsens, Konsens (86%)</p>	
4.07	<p>Wird differenzialdiagnostisch eine Zystitis oder eine Infektion der oberen Harnwege in Betracht gezogen, sollen zur Diagnostik und Therapie die Empfehlungen der S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044)⁵ beziehungsweise der S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Reg.-Nr.: 166-004)⁶ berücksichtigt werden.</p>	↑↑
	<p>Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)</p>	

4.3 Klinische Einteilung der Urethritis

4.3.1 Klinisch vermutete Ätiologie

Konsensbasierte Statements		
4.08	<p>Im Rahmen der klinischen Verdachtsdiagnose kann die Urethritis entlang der vermuteten Ätiologie als <u>gonorrhöische Urethritis (GU)</u> oder <u>nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)</u> klassifiziert werden. Kriterien für die klinische Zuordnung finden sich in Kapitel 5.1.</p>	
	<p>Literatur⁷⁻¹⁰; Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)</p>	
4.09	<p>Die Klassifikation als GU beziehungsweise NGU dient primär der Auswahl einer adäquaten empirischen antibiotischen Therapie, entbindet jedoch nicht von der Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Identifikation des Erregers beziehungsweise der Erreger und möglicher Koinfektionen (siehe Kapitel 5.2, 5.3 und 5.4).</p>	
	<p>Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)</p>	

4.3.2 Akuität der Urethritis

Konsensbasiertes Statement	
4.10	Eine Urethritis wird als ‚ chronische Urethritis ‘ bezeichnet, wenn die subjektiven Symptome und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren.
	Literatur ¹¹⁻¹⁴ ; Expert*innenkonsens, starker Konsens (100%)

5 Diagnostik der Urethritis

5.1 Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nicht-gonorrhoeische Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung	
5.11	Zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als gonorrhoeische Urethritis (GU) oder nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU) sollen das Vorliegen von urethralem Ausfluss geprüft und dessen Qualität beurteilt werden (purulent vs. nicht-purulent).
	GRADE (++) – (+++), 1 diagnostische Studie ¹⁵ , starker Konsens (100%)
	↑↑

Evidenzbasierte Empfehlung	
5.12	Bei Vorliegen von urethralem Ausfluss kann zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU zudem eine mikroskopische Beurteilung des urethralen Abstrichs nach Methyleneblau- oder Gramfärbung erwogen werden .
	GRADE (++) – (+++), 6 diagnostische Studien ¹⁶⁻²¹ , Konsens (79%)
	0

Evidenzbasierte Empfehlung	
5.13	Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer <u>GU</u> gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> • Purulenter (gelblich-grünlicher) urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit Nachweis von intraleukozytären Diplokokken
	GRADE (++) – (+++), 7 diagnostische Studien ¹⁵⁻²¹ , Konsens (80%)
	↑↑

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.14	Bei akuter Urethritis soll die klinische Verdachtsdiagnose einer <u>NGU</u> gestellt werden, wenn folgende Konstellation vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> • Mukoïder (wässrig-klarer) oder mukopurulenter (weißlich-undurchsichtiger), d.h. nicht-eitriger, urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht oder • Mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber kein Nachweis von intraleukozytären Diplokokken oder • Kein Ausfluss erkennbar, aber sonstige klinische Anzeichen (z.B. Erythem des Meatus urethrae externus) und/oder subjektive Symptome einer Urethritis (z.B. Dysurie, Algurie, Juckreiz der distalen Urethra) 	↑↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Inspektion und Mikroskopie bei Ausfluss, GRADE (++) – (+++), 7 diagnostische Studien ¹⁵⁻²¹ ; <u>Konsensbasiert</u> : Beurteilung als NGU bei fehlendem Ausfluss; Konsens (87%)	

5.2 Mikrobiologische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.15	Bei einer von urethralem Ausfluss begleiteten Urethritis soll ein meataler / urethraler Abstrich zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von <i>N. gonorrhoeae</i> erfolgen.	↑↑
	Sensitivität und Spezifität: GRADE (+++), 11 diagnostische Studien ^{16,18,19,21-28} , Konsens (77%)	

5.3 Labordiagnostische Standarddiagnostik bei akuter Urethritis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
5.16	Unabhängig von der initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU soll zusätzlich eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i> erfolgen.	↑↑
	Epidemiologische Relevanz von <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i> : GRADE (++) , siehe Kapitel 4.3.1; Sensitivität und Spezifität von Erststrahlurin: GRADE (+++), 10 diagnostische Studien ^{26,29-37} ; starker Konsens (100%)	
5.17	Zusätzlich sollte eine NAT eines meatalen / urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf <i>M. genitalium</i> erfolgen.	↑
	Epidemiologische Relevanz von <i>M. genitalium</i> : GRADE (+OO) – (++) , siehe Kapitel 4.3.1; Sensitivität und Spezifität von Erststrahlurin: GRADE (+++), 2 diagnostische Studien ^{38,39} ; starker Konsens (100%)	

5.4 Molekulardiagnostische Resistenztestung bei akuter Urethritis

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.18	Wenn Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen bestehen, kann eine molekulardiagnostische Testung von <i>N. gonorrhoeae</i> auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin erwogen werden .	0
	GRADE (++OO); 2 diagnostische Studien ^{40,41} ; Konsens (93%)	

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.19	Wenn eine NAT auf <i>M. genitalium</i> durchgeführt wird, sollte begleitend eine molekulardiagnostische Testung von <i>M. genitalium</i> auf Resistenzmarker gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen erfolgen.	↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Resistenzmarker gegen Makrolide, GRADE (++OO); 4 diagnostische Studien ⁴²⁻⁴⁵ ; <u>konsensbasiert</u> : Resistenzmarker gegen Fluorchinolone; starker Konsens (100%)	

5.5 Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.20	Wenn die initiale Erregerdiagnostik (NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , ggf. <i>M. genitalium</i>) keine positiven Befunde erbrachte und trotz einer empirischen antibiotischen Therapie Symptome oder klinische Anzeichen der Urethritis fortbestehen, sollte zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritanzen, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf <i>M. genitalium</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf <i>U. urealyticum</i> • Durchführung einer NAT auf <i>T. vaginalis</i> • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: <i>Candida</i> ssp.) 	↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Epidemiologische Relevanz von <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>U. urealyticum</i> , <i>T. vaginalis</i> , <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i> , sonstige <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Candida</i> ssp.: GRADE (+OOO) – (+++O), siehe Kapitel 4.1; <u>konsensbasiert</u> : nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)	

5.6 Weiterführende Diagnostik bei chronischer / rezidivierender Urethritis

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung		
5.21	<p>Wenn die subjektiven Symptome und/oder klinischen Anzeichen der Urethritis länger als sechs Wochen nach Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie oder bei bisher fehlendem Erregernachweis fortbestehen, sollte zusätzlich die folgende Diagnostik durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf die Partner*innentherapie und auf eine mögliche Reinfektion • Vertiefung der Anamnese in Hinblick auf nicht-infektiöse Auslöser einer Urethritis (Manipulation, Katheterisierung, Irritantien, Allergene, Psychosomatik) • Wiederholung der NAT auf <i>N. gonorrhoeae</i> und <i>C. trachomatis</i> einschließlich einer Differenzierung der Serovare (L1 – L3), möglichst aus einem urethralen Abstrich • Wiederholung bzw. Durchführung einer NAT auf <i>M. genitalium</i>, möglichst aus einem urethralen Abstrich • Durchführung einer NAT und wenn möglich einer Kultur auf <i>U. urealyticum</i> • Durchführung einer NAT auf <i>T. vaginalis</i> • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mikrobiologischen Anzucht und Resistenztestung von Bakterien (potenziell relevant: <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>) • Durchführung eines urethralen Abstrichs zur mykologischen Diagnostik (potenziell relevant: <i>Candida</i> ssp.) • NAT auf HSV 1 / 2 • Mikrobiologische Erregeranzucht und Resistenztestung sowie NAT auf die oben genannten Erreger aus dem Ejakulat • Ausschluss urologischer Differenzialdiagnosen • Ausschluss orthopädischer und neurologischer Differenzialdiagnosen • Reevaluation der klinischen Relevanz bereits nachgewiesener weiterer Erreger, z.B.: <i>M. hominis</i>, <i>U. parvum</i> 	↑
<p><u>Evidenzbasiert</u>: Epidemiologische Relevanz von <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i>, <i>T. vaginalis</i>, <i>Haemophilus</i> ssp., <i>Escherichia coli</i>, sonstige <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>Candida</i> ssp., HSV 1/2, <i>M. hominis</i>, <i>U. parvum</i>: GRADE (+OOO) – (+++O), siehe Kapitel 4.1; <u>Konsensbasiert</u>: Reinfektion, nicht-infektiöse Auslöser; starker Konsens (100%)</p>		

5.7 Point of Care-Diagnostik

Evidenzbasierte Empfehlung		
5.22	<p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung für die Durchführung einer antigenbasierten Point of Care-Diagnostik zum Erregernachweis bei akuter Urethritis ausgesprochen werden.</p>	0
<p><i>C. trachomatis</i>: keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität der Daten, entsprechend keine GRADE-Bewertung; 3 diagnostische Studien⁴⁶⁻⁴⁸; <i>N. gonorrhoeae</i>: keine Daten identifiziert; starker Konsens (100%).</p>		

6 Therapie der Urethritis

6.1 Allgemeine Hinweise zu den therapeutischen Empfehlungen

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

6.1.1 Dosierungsempfehlungen und Off-label-Anwendungen

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

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

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

6.2 Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

Konsensbasierte Empfehlung		
6.23	<p>Die Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie noch vor Erhalt eines Erregernachweises soll individuell geprüft werden. Dabei dienen die folgenden Kriterien zur Entscheidungsfindung:</p> <p><u>Für eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutlich objektivierbare Symptomatik (z.B. purulenter Ausfluss) • Hoher Leidensdruck, ausgeprägte subjektive Beschwerden • Praktikabilität, Patient* für Follow-up nicht verfügbar • Hohes Risiko einer weiteren Transmission • Klarer zeitlicher Zusammenhang mit einer sexuellen Exposition • Mitbehandlung im Sinne einer Partner*innentherapie gemäß der erregerspezifischen Leitlinien <p><u>Gegen eine empirische antibiotische Therapie spricht zum Beispiel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine objektivierbare Symptomatik • Lange bestehende Symptomatik • Geringer Leidensdruck, geringe subjektive Beschwerden • Kürzlich erfolgte antibiotische Vorbehandlung(en) aufgrund des gleichen Symptomkomplexes 	↑↑
Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)		

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

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

6.3 Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhöische Urethritis

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.27	Bei klinischem Verdacht auf gonorrhöische Urethritis (GU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen. ¹	↑↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Diagnostische Genauigkeit, GRADE (++) – (+++), insges. 7 diagnostische Studien ¹⁵⁻²¹ ; Ceftriaxon-Dosis 1.000 mg, GRADE (++) – (+++), 1 RCT ⁴⁹ (zusätzlich 1 rezent publizierte RCT ⁵⁰); <u>konsensbasiert</u> : Ceftriaxon-Dosis > 1.000 – 2.000 mg; starker Konsens (100%).	
6.28	Aufgrund des relevanten Risikos für eine Koinfektion bei GU sollte eine zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen. ²	↑
	Prävalenz urethraler Koinfektion mit <i>C. trachomatis</i> : GRADE (++) , 19 Studien ^{43,51-68} ; Behandlung Koinfektion <i>N. gonorrhoeae/C. trachomatis</i> mit Ceftriaxon + Doxycyclin: GRADE (++) , 1 RCT ⁴⁹ ; Behandlung <i>C. trachomatis</i> mit Doxycyclin: GRADE (+) – (+++), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; Konsens (81%).	
6.29	Auf die zusätzliche Behandlung mit Doxycyclin sollte verzichtet werden , wenn sichergestellt ist, dass die Behandlung einer etwaigen Koinfektion im Rahmen einer zeitnahen Wiedervorstellung erfolgt.	↓
	Expert*innenkonsens; Konsens (81%).	
6.30	Bei GU und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin kann alternativ, wenn eine Wiedervorstellung nicht gesichert ist, eine kombinierte empirische Behandlung mit Ceftriaxon wie oben angegeben und Azithromycin p.o. nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) erwogen werden . ³	0
	Azithromycin als Alternative zu Doxycyclin bei <i>C. trachomatis</i> : GRADE (+) – (+++), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; bezüglich der Dosierung nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Berücksichtigung von <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Konsens (93%).	
6.31	Ist der Einsatz der oben genannten kombinierten empirischen Behandlung der GU oder der genannten Alternative aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, soll bei unkomplizierter Urethritis eine Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises erfolgen.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

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

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

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

6.4 Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhoeische Urethritis

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.32	Bei klinischem Verdacht auf nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen. ¹	↑↑
	Diagnostische Genauigkeit, GRADE (++) – (+++), insges. 7 diagnostische Studien ¹⁵⁻²¹ ; Erreger-unabhängige Auswertung (NGU): GRADE (++) – (+++), 2 RCTs ^{72,77} ; Behandlung <i>C. trachomatis</i> mit Doxycyclin: GRADE (+) – (+++), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; bezüglich der Therapie von <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Behandlung von <i>U. urealyticum</i> mit Doxycyclin: GRADE (++) , 1 RCT ⁷² ; starker Konsens (100%).	
6.33	Bei NGU und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin sollte alternativ, wenn eine Wiedervorstellung nicht gesichert ist, eine empirische Behandlung mit Azithromycin p.o. nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1.000 mg, Tage 2-4: 500 mg p.o.) erfolgen. ²	↑
	Azithromycin als Alternative zu Doxycyclin: Erreger-unabhängige Auswertung (NGU): GRADE (++) – (+++), 2 RCTs ^{72,77} ; Behandlung <i>C. trachomatis</i> mit Azithromycin: GRADE (+) – (+++), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; bezüglich der Dosierung nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Berücksichtigung von <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; Behandlung von <i>U. urealyticum</i> mit Azithromycin: GRADE (++) , 1 RCT ⁷² ; starker Konsens (100%)	
6.34	Ist der Einsatz der oben genannten empirischen Behandlung oder der genannten Alternative aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, soll bei unkomplizierter Urethritis eine Behandlung erst nach Erhalt des Erregernachweises erfolgen.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

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

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

6.5 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.35	Bei Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Ceftriaxon 1.000 – 2.000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen. ¹	↑↑
	<u>Evidenzbasiert</u> : Ceftriaxon-Dosis 1.000 mg, GRADE (++) – (+++), 1 RCT ⁴⁹ (zusätzlich 1 rezent publizierte RCT ⁵⁰); <u>konsensbasiert</u> : Ceftriaxon-Dosis > 1.000 – 2.000 mg; starker Konsens (100%).	
6.36	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> mit kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Azithromycin sollte eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; <ul style="list-style-type: none"> • wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, • wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).² 	↑
	Eine Azithromycin-Monotherapie wurde ausschließlich in unkontrollierten Kohortenstudien ^{78,79} untersucht, daher liegt keine GRADE-Bewertung vor; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.7 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.37	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> mit molekulardiagnostisch oder kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Ciprofloxacin kann eine Behandlung mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig erwogen werden . ³	0
	GRADE (+OOO), 1 RCT ⁸⁰ ; starker Konsens (100%).	
6.38	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen und/oder das Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

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

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

³Bei der Verordnung von Ciprofloxacin sind die Informationen aus dem Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen zu beachten.⁸¹ Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

6.6 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.39	Bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen. ¹	↑↑
	GRADE (+000) - (+++0), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; starker Konsens (100%).	
6.40	Bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i> und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin soll eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; <ul style="list-style-type: none"> • wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1.000 mg einmalig, • wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg).² 	↑↑
	GRADE (+000) - (+++0), 9 RCTs ⁶⁹⁻⁷⁷ ; bezüglich der Dosisangaben in Abhängigkeit einer möglichen Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> sind die Angaben in Kapitel 6.6 zu beachten; starker Konsens (100%).	
6.41	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)	

Fußnoten:

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

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

6.7 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*

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

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen		
6.42	<p>Bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> ohne molekulardiagnostische Resistenztestung oder ohne Nachweis von Makrolidresistenz-assoziierten Mutationen (MRAM) sollte als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000mg, Tage 2-4: je 500mg) erfolgen.¹</p> <p>Vergleich Azithromycin mit Doxycyclin: GRADE (++OO), 2 RCT^{72,77}; Untersuchung von Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema in 2 unkontrollierten Kohortenstudien,^{82,83} daher keine Angabe nach GRADE; Konsens (87%).</p>	↑
6.43	<p>Bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> sollte eine Behandlung mit Moxifloxacin 400 mg p.o. einmal täglich für sieben Tage erfolgen,² wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Azithromycin vorliegen oder • ein molekulargenetischer Nachweis von MRAM vorliegt oder • das Transmissionssetting eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Resistenz gegen Azithromycin vermuten lässt oder • ein Ansprechen auf die oben genannte Behandlung mit Azithromycin ausblieb. <p>Untersuchung von Moxifloxacin in 3 unkontrollierten Kohortenstudien,⁸²⁻⁸⁴ daher keine Angabe nach GRADE; starker Konsens (100%).</p>	↑
6.44	<p>Bei fehlendem Ansprechen oder Kontraindikationen gegen die Einnahme von Azithromycin und Moxifloxacin kann bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> eine Behandlung mit Sitalofloxacin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erwogen werden (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar).³</p> <p>Untersuchung von Sitalofloxacin in 1 unkontrollierten Kohortenstudie,⁸⁵ keine Angabe nach GRADE; Vergleich mit Moxifloxacin: GRADE +OOO, (Daten aus drei klinisch und methodisch homogenen unkontrollierten Kohortenstudien^{82,83,85}); starker Konsens (100%).</p>	0
6.45	<p>Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.</p> <p>Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%)</p>	↑↑

Fußnoten:

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

² Bei der Indikation handelt es sich um eine off-label-Anwendung. Bei der Verordnung von Moxifloxacin sind die Informationen aus dem Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen zu beachten.⁸¹ Moxifloxacin ist für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren nicht zugelassen.

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

6.8 Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer Mykoplasmen oder Ureaplasmen

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

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

Evidenzbasierte Empfehlungen		
6.48	Bei Nachweis von <i>U. urealyticum</i> als einzig identifiziertem Auslöser einer symptomatischen Urethritis soll eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für sieben Tage erfolgen. ¹	↑↑
	GRADE ++OO, 1 RCT ⁷² ; starker Konsens (100%).	
6.49	Bei Nachweis von <i>U. urealyticum</i> als einzig identifiziertem Auslöser einer symptomatischen Urethritis und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin soll eine Behandlung mit Azithromycin 1.000 mg p.o. als Einmalgabe Tage erfolgen. ²	↑↑
	GRADE ++OO, 1 RCT ⁷² ; starker Konsens (100%).	
6.50	Bei Nachweis von <i>U. parvum</i> oder <i>M. hominis</i> als einzig identifiziertem Erreger bei einer symptomatischen Urethritis mit persistierenden Beschwerden von mehr als 6 Wochen können Expert*innen auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	0
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

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

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

6.9 Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis*

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

Evidenzbasierte Empfehlungen		
6.51	Bei Nachweis von <i>T. vaginalis</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Metronidazol 1.500 mg bis 2.000 mg p.o. als Einmalgabe erfolgen.	↑↑
	GRADE +000, 1 kontrollierte Kohortenstudie ⁸⁶ ; starker Konsens (100%).	
6.52	Bei Nachweis von <i>T. vaginalis</i> und Kontraindikationen gegenüber Metronidazol kann alternativ eine Behandlung mit Tinidazol 2.000 mg p.o. erwogen werden (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar). ¹	0
	GRADE +000, 1 kontrollierte Kohortenstudie ⁸⁶ ; starker Konsens (100%).	

Fußnoten:

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

7 Beratung und Nachsorge

7.1 Dauer der sexuellen Karenz

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

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

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

7.3 Ausschluss von HIV und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung			
6.55	Bei Diagnose einer Urethritis soll neben der in dieser Leitlinie empfohlenen Urethritisdiagnostik eine Testung auf HIV und weitere sexuell übertragene Infektionen angeboten werden. Beispiele für rationale und risikoadaptierte Testangebote finden sich in der untenstehenden Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen	↑↑	
	Konsensbasierte Empfehlung		
	6.56		Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere sexuell übertragbare Infektionen aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> • Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung ca. 50 bis 95% Reduktion des Risikos) • Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (>95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme) • Schutzimpfungen gegen impfpräventable sexuell übertragbare Infektionen
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%) bei sechs Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten		
Tabelle 2.			
<p><u>Evidenzbasiert</u>: Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen, GRADE (+000) – (+++0), 5 epidemiologische Studien^{61,87-90}; HIV-Testung, Leitlinienadaptation^{91,92}; <u>konsensbasiert</u>: Syphilis, Hepatitis B und C; starker Konsens (100%).</p>			

7.4 Aufklärung zu HIV- und STI-Präventionsmaßnahmen

Konsensbasierte Empfehlung		
6.56	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere sexuell übertragbare Infektionen aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> • Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung ca. 50 bis 90% Reduktion des Risikos) • Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (>95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme) • Schutzimpfungen gegen impfpräventable sexuell übertragbare Infektionen 	↑↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%) bei sechs Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten.	

Tabelle 2: Risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen.

Situation und entsprechendes rationales und risikoadaptiertes Testangebot	
Personen, die sich <u>nicht</u> in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden...	
Angebot einer unmittelbaren Testung: <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 STI befinden...	
... weil sie HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) nutzen	Verweis auf HIV- und Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin („PrEP-Check“) innerhalb der kommenden drei Monate.
... weil sie mit HIV leben	Verweis auf Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin (z.B. HIV-Routineuntersuchung) innerhalb der kommenden drei Monate.

Zustimmung zu dieser Tabelle: 93%.

7.5 Test of Cure (ToC) / Kontrolluntersuchung

Konsensbasierte Empfehlungen		
6.57	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass bei Persistenz der Symptome mehr als zwei Wochen nach Abschluss der	↑↑

	antibiotischen Therapie oder bei Wiederauftreten von Symptomen eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen soll.	
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	
6.58	Bei initialem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> oder <i>M. genitalium</i> sollte eine Kontrolluntersuchung zum Test of Cure sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden.	↑
	Expert*innenkonsens; starker Konsens (100%).	

8 Referenzen

1. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. Jul 2013;66(7):719-25. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
2. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003
3. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Accessed 03.09.2019, <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
4. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regelwerk Leitlinien, Version 2.1 vom 05.09.2023. Accessed 25.10.2023, <https://www.awmf.org/regelwerk/>
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Accessed 20.10.2023, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Harnwegsinfektionen im Kindesalter – Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Accessed 16.01.2024, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-004>
7. Buder S. [Urethritis-spectrum of pathogens, diagnostics and treatment]. *Dermatologie (Heidelb)*. Oct 17 2023;Urethritis – Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie. doi:10.1007/s00105-023-05230-6
8. Young A, Toncar A, Wray AA. Urethritis. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
9. Sadoghi B, Kränke B, Komericki P, Hutterer G. Sexually transmitted pathogens causing urethritis: A mini-review and proposal of a clinically based diagnostic and therapeutic algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:931765. doi:10.3389/fmed.2022.931765
10. Sarier M, Kukul E. Classification of non-gonococcal urethritis: a review. *Int Urol Nephrol*. Jun 2019;51(6):901-907. doi:10.1007/s11255-019-02140-2
11. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2001;32(7):995-1003. doi:10.1086/319594
12. Horner PJ, Cain D, McClure M, et al. Association of antibodies to *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 kD with chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. Apr 1997;24(4):653-60. doi:10.1093/clind/24.4.653
13. Krieger JN, Hooton TM, Brust PJ, Holmes KK, Stamm WE. Evaluation of chronic urethritis. Defining the role for endoscopic procedures. *Arch Intern Med*. Mar 1988;148(3):703-7.
14. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Hay PE. *Mycoplasma genitalium* in chronic nongonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. Jan 2004;15(1):21-5. doi:10.1258/095646204322637209
15. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother*. Oct 2006;12(5):283-6. doi:10.1007/s10156-006-0466-7
16. Chandeying V, Skov S, Tabrizi SN, Kemapunmanus M, Garland S. Can a two-glass urine test or leucocyte esterase test of first-void urine improve syndromic management of male urethritis in southern Thailand? *Int J STD AIDS*. Apr 2000;11(4):235-40. doi:10.1258/0956462001915769
17. Hananta IPY, van Dam AP, Bruisten SM, van der Loeff MFS, Soebono H, Christiaan de Vries HJ. Value of light microscopy to diagnose urogenital gonorrhoea: a diagnostic test study in Indonesian clinic-based and outreach sexually transmitted infections services. *BMJ Open*. Aug 11 2017;7(8):e016202. doi:10.1136/bmjopen-2017-016202

18. Harryman L, Scofield S, Macleod J, et al. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Feb 2012;88(1):27-31. doi:10.1136/sextrans-2011-050075
19. Ho MK, Lo JY, Lo AC, Cheng FK, Chan FK. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. *Sex Transm Infect.* Sep 2009;85(5):322-5. doi:10.1136/sti.2008.035220
20. Mensforth S, Thorley N, Radcliffe K. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for *Neisseria gonorrhoeae* in a Sexual Health clinic. *Int J STD AIDS.* Feb 2018;29(2):157-163. doi:10.1177/0956462417721062
21. Shipitsyna E, Guschin A, Maximova A, et al. Comparison of microscopy, culture and in-house PCR and NASBA assays for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia. *APMIS.* Feb 2008;116(2):133-8. doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00929.x
22. Aravinda A, Sood S, Chaudhry R, Kapil A, Sharma PK, Gupta S. A pilot study to determine *Neisseria gonorrhoeae*-*Chlamydia trachomatis* coinfection rates in symptomatic patients attending STI Clinics, New Delhi, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(3):367-371. doi:https://dx.doi.org/10.25259/IJDVL_21_19
23. Geisler WM, Yu S, Hook EW, 3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis.* Oct 2005;32(10):630-4. doi:10.1097/01.olq.0000175390.45315.a1
24. Jahan F, Shamsuzzaman SM, Akter S. Diagnosis of common bacterial causes of urethritis in men by Gram stain, culture and multiplex PCR. *Malays J Pathol.* Dec 2014;36(3):175-80.
25. Leslie DE, Azzato F, Ryan N, Fyfe J. An assessment of the Roche Amplicor *Chlamydia trachomatis*/*Neisseria gonorrhoeae* multiplex PCR assay in routine diagnostic use on a variety of specimen types. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2003;27(3):373-9.
26. Martin DH, Cammarata C, Van Der Pol B, et al. Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* Oct 2000;38(10):3544-9. doi:10.1128/JCM.38.10.3544-3549.2000
27. Morency P, Dubois MJ, Gresenguet G, et al. Aetiology of urethral discharge in Bangui, Central African Republic. *Sex Transm Infect.* Apr 2001;77(2):125-9. doi:10.1136/sti.77.2.125
28. Van Der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, et al. Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. *J Clin Microbiol.* Mar 2001;39(3):1008-16. doi:10.1128/JCM.39.3.1008-1016.2001
29. Bhalla P, Baveja UK, Chawla R, et al. Simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* by PCR in genitourinary specimens from men and women attending an STD clinic. *J Commun Dis.* Mar 2007;39(1):1-6.
30. Chernesky MA, Martin DH, Hook EW, et al. Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in male urine and urethral swabs. *J Clin Microbiol.* Jan 2005;43(1):127-31. doi:10.1128/JCM.43.1.127-131.2005
31. Ferrero DV, Meyers HN, Ferrero GM, Schultz DE. Self-collected glans/meatal 'dry' swab specimen and NAAT technology detects *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* - implications for public policy changes. *Int J STD AIDS.* Sep 2017;28(10):985-990. doi:10.1177/0956462416684693
32. Taylor SN, Liesenfeld O, Lillis RA, et al. Evaluation of the Roche cobas(R) CT/NG test for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in male urine. *Sex Transm Dis.* Jul 2012;39(7):543-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824e26ff
33. Van Der Pol B, Taylor SN, Lebar W, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec TM *Neisseria gonorrhoeae* Qx amplified DNA assay on the BD Viper TM system with XTR TM technology. *Sex Transm Dis.* 2012;39(2):147-53. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182372fd8>

34. Wang QY, Zheng LQ, Li RH, Zheng Y, Chen X, Li Q. Clinician-collected urethra swab: A good alternative sample type using cobas 4800 system for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in men. *J Clin Lab Anal.* Sep 2020;34(9):e23331. doi:10.1002/jcla.23331
35. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Agne-Stadling I, et al. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2009;23(3):268-76. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03038.x
36. Taylor SN, Van Der Pol B, Lillis R, et al. Clinical evaluation of the BD ProbeTec Chlamydia trachomatis Qx amplified DNA assay on the BD Viper system with XTR technology. *Sex Transm Dis.* Jul 2011;38(7):603-9. doi:10.1097/OLQ.0b013e31820a94d2
37. Van Der Pol B, Quinn TC, Gaydos CA, et al. Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol.* Mar 2000;38(3):1105-12. doi:10.1128/JCM.38.3.1105-1112.2000
38. Gaydos CA, Manhart LE, Taylor SN, et al. Molecular Testing for Mycoplasma genitalium in the United States: Results from the AMES Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* Nov 2019;57(11)doi:10.1128/JCM.01125-19
39. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2002;35(10):1167-73. doi:10.1086/343829
40. Magooa MP, Muller EE, Gumede L, Lewis DA. Determination of Neisseria gonorrhoeae susceptibility to ciprofloxacin in clinical specimens from men using a real-time PCR assay. *Int J Antimicrob Agents.* Jul 2013;42(1):63-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.026
41. Sanchez NO, Perez NF, Martinez SB. Evaluation of the vasure Neisseria gonorrhoeae ciprofloxacin resistant assay for the simultaneous identification and direct detection of ciprofloxacin susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Dec 2022;104(4):115798. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2022.115798
42. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis. *Clin Infect Dis.* Mar 18 2020;doi:10.1093/cid/ciaa293
43. Braam JF, van Dam AP, Bruisten SM, et al. Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment. *Sex Transm Dis.* May 1 2022;49(5):360-367. doi:10.1097/OLQ.0000000000001591
44. Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, et al. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral Mycoplasma genitalium: Impact on Treatment Outcome and Resistance. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2017;64(3):250-256. doi:10.1093/cid/ciw719
45. Wood GE, Jensen NL, Astete S, et al. Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. Mycoplasma genitalium Strains and Their Association with Treatment Outcomes. *J Clin Microbiol.* Oct 19 2021;59(11):e0081921. doi:10.1128/JCM.00819-21
46. Bharara T, Bhalla P. Study of gonococcal and chlamydial urethritis: Old culprits with a new story. *J Family Med Prim Care.* Sep 2022;11(9):5551-5555. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_10_21
47. Renton A, Filatova E, Ison C, et al. Performance of direct fluorescent antibody tests for routine diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russian sexually transmitted disease clinics. *Int J STD AIDS.* Dec 2008;19(12):851-5. doi:10.1258/ijsa.2008.008149
48. Tanaka M, Nakayama H, Sagiya K, et al. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of Chlamydia trachomatis in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. *J Clin Pathol.* May 2000;53(5):350-4. doi:10.1136/jcp.53.5.350
49. Nguyen PTT, Pham HV, Van DH, Pham LV, Nguyen HT, Nguyen HV. Randomized controlled trial of the relative efficacy of high-dose intravenous ceftriaxone and oral cefixime combined with doxycycline for the treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae co-infection. *BMC Infect Dis.* Jul 9 2022;22(1):607. doi:10.1186/s12879-022-07595-w
50. Bížová B, Procházka P, Nyčová E, et al. Single-dose cefixime 800 mg plus doxycycline 100 mg twice a day for 7 days compared with single-dose ceftriaxone 1 g plus single-dose azithromycin 2

- g for treatment of urogenital, rectal, and pharyngeal gonorrhoea: a randomised clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. Nov 18 2023;doi:10.1016/j.cmi.2023.11.006
51. Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Mar 2013;11(3):241-9. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.08044.x>
 52. Agacifidan A, Moncada J, Aydin D, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men With urethritis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. Nov 2001;28(11):630-2.
 53. Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alos JI. Mycoplasma genitalium in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Mar 2018;36(3):169-171. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.006>
 54. Ayinde O, Ross JDC. Time to resolution of genital symptoms for uncomplicated gonorrhoea: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect*. Aug 2021;97(5):368-374. doi:10.1136/sextrans-2020-054626
 55. Bellinato F, Maurelli M, Gisoni P, Lleo Fernandez M, Girolomoni G. Clinical profile and co-infections of urethritis in males. *Ital J Dermatol Venerol*. 12 2021;156(6):681-685. doi:<https://dx.doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06773-5>
 56. Carne CA, Gibbs J, Delaney A, et al. Prevalence, clinical features and quantification of genital non-viral infections. *Int J STD AIDS*. Apr 2013;24(4):273-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462412472306>
 57. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. May 2009;28(5):523-6. doi:10.1007/s10096-008-0650-z
 58. Esen B, Gozalan A, Sevindi DF, et al. Ureaplasma urealyticum: Presence among Sexually Transmitted Diseases. *Jpn J Infect Dis*. Jan 24 2017;70(1):75-79. doi:<https://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.258>
 59. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, Rosenberg S, Dan M. Prevalence of Mycoplasma genitalium in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *Int J STD AIDS*. Feb 2017;28(2):127-132. doi:10.1177/0956462416630675
 60. Khatib N, Bradbury C, Chalker V, et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS*. May 2015;26(6):388-92. doi:10.1177/0956462414539464
 61. McMillan A, Manavi K, Young H. Concurrent gonococcal and chlamydial infections among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS*. May 2005;16(5):357-61.
 62. Orellana MA, Gomez-Lus ML, Lora D. Sensitivity of Gram stain in the diagnosis of urethritis in men. Evaluation Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2012;88(4):284-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2011-050150>
 63. Shiely F, Hayes K, Horgan M. Comparison of risk factors for prevalent sexually transmitted infections based on attendees at two genitourinary medicine clinics in Ireland. Comparative Study. *Int J STD AIDS*. Jan 2014;25(1):29-39. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462413491732>
 64. Taylor-Robinson D, Renton A, Jensen JS, et al. Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD AIDS*. Apr 2009;20(4):234-7. doi:10.1258/ijsa.2008.008298
 65. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Prevalence of Mycoplasma genitalium and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis*. Feb 2018;50(2):133-139. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1366044>
 66. Tjagur S, Mandar R, Punab M. Profile of sexually transmitted infections causing urethritis and a related inflammatory reaction in urine among heterosexual males: A flow-cytometry study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2020;15(12):e0242227. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242227>

67. Vives A, Cosentino M, Bassas L, Alonso C, Millan F. Epidemiological, clinical and laboratory differences between male urethral infections due to *Haemophilus* spp. and those due to *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum*: A descriptive study. *Arch Ital Urol Androl*. Dec 21 2021;93(4):468-474. doi:<https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2021.4.468>
68. Wheeler HL, Skinner CJ, Khunda A, Aitken C, Perpanthan D, Staite E. Molecular testing (strand displacement assay) for identification of urethral gonorrhoea in men: can it replace culture as the gold standard? *Int J STD AIDS*. Jun 2005;16(6):430-2.
69. Geisler W, Uniyal A, Lee J, et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. 2015;373(26):2512-2521. doi:10.1056/NEJMoa1502599
70. Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single-dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:177-83. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.177
71. Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother*. Jun 1993;31 Suppl E:185-92. doi:10.1093/jac/31.suppl_e.185
72. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. Apr 2013;56(7):934-42. doi:10.1093/cid/cis1022
73. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med*. Sep 24 1992;327(13):921-5. doi:10.1056/nejm199209243271304
74. Nilsen A, Halsos A, Johansen A, et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med*. Oct 1992;68(5):325-7. doi:10.1136/sti.68.5.325
75. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. *JAMA*. Aug 16 1995;274(7):545-9.
76. Steingrímsson O, Olafsson JH, Thórarinnsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhoea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis*. Jan-Feb 1994;21(1):43-6. doi:10.1097/00007435-199401000-00009
77. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens - A randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):163-170. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq074>
78. Swanston WH, Prabhakar P, Barrow L, Mahabir BS, Furlonge C. Single dose (direct observed) azithromycin therapy for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in STD clinic attenders with genital discharge in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J*. 2001;50(3):198-202.
79. Yasuda M, Ito S, Kido A, et al. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3116-8. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dku221>
80. Shams ur R, Khan A, Amanullah, Akhter K. Clinical efficacy of the various drugs used in the treatment of gonorrhoeae. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2009;21(4):28-30.
81. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten fluorochinolonhaltigen Antibiotika: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. Accessed 07.12.2023, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-fluorchinolone.html>

82. Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, et al. Combination Therapy for *Mycoplasma genitalium*, and New Insights Into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure. *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):813-823. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1058>
83. Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection: Efficacy and Tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1461-1468. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1031>
84. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1228-36. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1162>
85. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy477>
86. Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with *Trichomonas vaginalis* in men. *Br J Vener Dis*. Apr 1978;54(2):81-3. doi:10.1136/sti.54.2.81
87. Koedijk FD, van Bergen JE, Dukers-Muijers NH, et al. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS*. Sep 2012;23(9):626-31. doi:<https://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2012.011378>
88. Reinton N, Moi H, Olsen AO, et al. Anatomic distribution of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* infections in men who have sex with men. *Sexual Health*. Jul 2013;10(3):199-203. doi:<https://dx.doi.org/10.1071/SH12092>
89. van Liere GA, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. Feb 2014;90(1):58-60. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051248>
90. Annan NT, Sullivan AK, Nori A, et al. Rectal chlamydia--a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men. Multicenter Study. *Sex Transm Infect*. Jun 2009;85(3):176-9. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.031773>
91. Gökengin D, Wilson-Davies E, Nazlı Zeka A, et al. 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2021;35(5):1043-1057. doi:10.1111/jdv.17139
92. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Accessed 13.11.2023, <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336323/9789241550581-eng.pdf?sequence=1>