

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie: Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen

German evidence- and consensus-based guideline on the management of penile urethritis

Ricardo Niklas Werner¹  | Isabell Vader¹ | Susan Abunijela² | Markus Bickel³ | Anika Biel⁴ | Christoph Boesecke⁵ | Lisa Branke² | Viviane Bremer² | Norbert Hermann Brockmeyer⁶ | Susanne Buder^{7,8} | Stefan Esser⁹ | Ruben Heuer¹ | Frank-Michael Köhn¹⁰ | Andrea Mais⁴ | Alexander Nast¹ | Antonia Pennitz¹ | Anja Potthoff^{11,12} | Heinrich Rasokat¹³ | Michael Sabranski¹⁴ | Sven Schellberg¹⁵ | Axel Jeremias Schmidt^{16,17} | Sebastian Schmidt¹⁸ | Laila Schneidewind¹⁹ | Sören Schubert²⁰ | Caroline Schulte²¹ | Christoph Spinner²² | Petra Spornraft-Ragaller²³ | Cord Sunderkötter²⁴ | Udo Vester²⁵ | Christoph Zeyen¹ | Klaus Jansen²

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. Ricardo N. Werner, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.
Email: debm01@charite.de

Zusammenfassung

Die Urethritis ist ein häufiges, überwiegend durch sexuell übertragene Erreger wie *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* oder *Mycoplasma genitalium* verursachtes Krankheitsbild. Alleine aufgrund klinischer Merkmale ist die Unterscheidung der Erreger und der Ausschluss von Koinfektionen nicht sicher möglich. In der praktischen Versorgungssituation wird jedoch oftmals, noch vor dem Erregernachweis, eine empirische antibiotische Therapie durchgeführt. Ziel dieser evidenzbasierten S3-Leitlinie ist die Förderung einer rationalen Syndromorientierten Herangehensweise an das klinische Management männlicher Jugendlicher und Erwachsener mit Symptomen einer Urethritis.

AWMF-Register Nr.: 013-099

Federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit

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. (DAH)

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. (DGKM)

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)

PrEPJetzt

Robert Koch-Institut (RKI)

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2025 The Author(s). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

Neben Empfehlungen für Diagnostik, Klassifikation und Therapie beinhaltet die Leitlinie Empfehlungen zur Indikationsstellung für die empirische antibiotische Behandlung der penilen Urethritis. Neu gegenüber vorbestehenden, erregerspezifischen Leitlinien ist unter anderem das Flowchart für das Syndrom-orientierte praktische Management. Bei Indikation zur empirischen Behandlung und Verdacht auf eine gonorrhoeische Urethritis soll Ceftriaxon angewandt werden. Zusätzlich sollte, aufgrund des Risikos für eine Koinfektion mit *Chlamydia trachomatis*, Doxycyclin verordnet werden, es sei denn, eine Wiedervorstellung zur Behandlung möglicher Koinfektionen ist gesichert. Bei Verdachtsdiagnose einer nichtgonorrhoeischen Urethritis soll die empirische Therapie mit Doxycyclin erfolgen. Azithromycin ist zur empirischen Behandlung der gonorrhoeischen und nichtgonorrhoeischen penilen Urethritis nur einzusetzen, wenn Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin bestehen. Detaillierte Empfehlungen zur Differenzialdiagnostik, erregerspezifischen Behandlungen, spezifischen Situationen und zur Beratung und Nachsorge finden sich in der Leitlinie.

SCHLÜSSELWÖRTER

Ausfluss, Chlamydien, Dysurie, Gonorrhoe, Mykoplasmen, Trichomonas, Urethritis

Summary

Urethritis is a common condition predominantly caused by sexually transmitted pathogens such as *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium*. It is not possible to differentiate with certainty between pathogens on the basis of clinical characteristics alone. However, empirical antibiotic therapy is often initiated in clinical practice. The aim of this clinical practice guideline is to promote an evidence-based syndrome-orientated approach to the management of male adolescents and adults with symptoms of urethritis.

Besides recommendations for the diagnosis, classification and choice of treatment, this guideline provides recommendations for the indication to empirically treat patients with penile urethritis. A novel feature compared to existing, pathogen-specific guidelines is the inclusion of a flowchart for the syndrome-orientated practical management. For suspected gonococcal urethritis requiring empirical treatment, ceftriaxone is recommended. Due to the risk of *Chlamydia trachomatis* co-infection, doxycycline should also be prescribed, unless follow-up for the treatment of possible co-infections is assured. For suspected non-gonococcal urethritis, doxycycline is the recommended empirical treatment. In the empiric treatment of both gonococcal and non-gonococcal penile urethritis, azithromycin is reserved for cases where doxycycline is contraindicated. This guideline also includes detailed recommendations on differential diagnosis, pathogen-specific treatments and specific situations, as well as patient counselling and follow-up.

KEYWORDS

chlamydia, discharge, dysuria, gonorrhea, mycoplasma, trichomonas, Urethritis

HINWEISE ZUR ANWENDUNG DER LEITLINIE

Die vorliegende Publikation fokussiert auf klinische Inhalte der Leitlinie und stellt eine erheblich gekürzte Version der Langfassung dar. Auf den Seiten der AWMF sind weitere Leitliniendokumente publiziert, die ausführliche und zusätzliche Informationen beinhalten: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-099>.

Insbesondere die Informationen des Kapitels „Besondere Hinweise/Disclaimer“ der Langfassung sind für die Anwendung der Leitlinienempfehlungen zu beachten. Einige weitere Kapitel sind ausschließlich in der Langfassung enthalten: „Weiterführende Diagnostik bei fehlendem Erregernachweis“, „Weiterführende Diagnostik bei chronischer/rezidivierender Urethritis“, „Point-of-Care-Diagnostik“, „Antibiotische Therapie bei Nachweis anderer

TABELLE 1 Empfehlungsgrade: Wortwahl, Symbolik und Bedeutung, modifiziert nach GRADE¹ und AWMF-Regelwerk.²

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 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 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.

TABELLE 2 GRADE-Bewertung des Vertrauens in die berechneten Effektschätzer und ihre Interpretation, modifiziert nach Balshem et al.²²³ und Meerpohl et al.²²⁴

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.

Mykoplasmen oder Ureaplasmen“, „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *T. vaginalis*“, „Therapie der idiopathischen Urethritis“. Die Langfassung beinhaltet zudem ausführlichere Begründungen und Rationale für die Leitlinienempfehlungen. Detaillierte Informationen zu den Methoden der Leitlinienentwicklung und zu den Ergebnissen der systematischen Reviews und Metaanalysen finden sich im Leitlinienreport und Evidenzbericht.

Empfehlungen dieser Leitlinie beziehen sich auf Personen mit genital männlichem Phänotyp, unabhängig vom bei Geburt zugewiesenen Geschlecht und der geschlechtlichen Identität. Daher werden die Schreibweisen „männliche* Jugendliche und Erwachsene“, „Männer*“ und „Patienten*“ verwendet.

Tabelle 1 zeigt die verwendete Empfehlungsgraduierung, Symbolik und ihre Implikationen, modifiziert nach GRADE¹ und AWMF-Regelwerk.² Tabelle 2 zeigt die Bedeutung der GRADE-Bewertung des Vertrauens in die Prävalenz- und Effektschätzer.

Eine übersichtliche Darstellung der Empfehlungen für das praktische Vorgehen findet sich im Flowchart (Abbildung 1).

DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE GRUNDLAGEN

Definition und Klinik

4.01	Bei der Urethritis handelt es sich um eine Entzündung der urethralen Mukosa.	Konsensbasierte Statements, starker Konsens (100%)
4.02	Klinisch ist die Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen durch <u>subjektive Symptome</u> (Dysurie, Algurie, Brennen, Juckreiz und Schmerzen im Bereich der distalen Urethra und des Meatus urethrae externus) und <u>klinische Anzeichen</u> (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.	

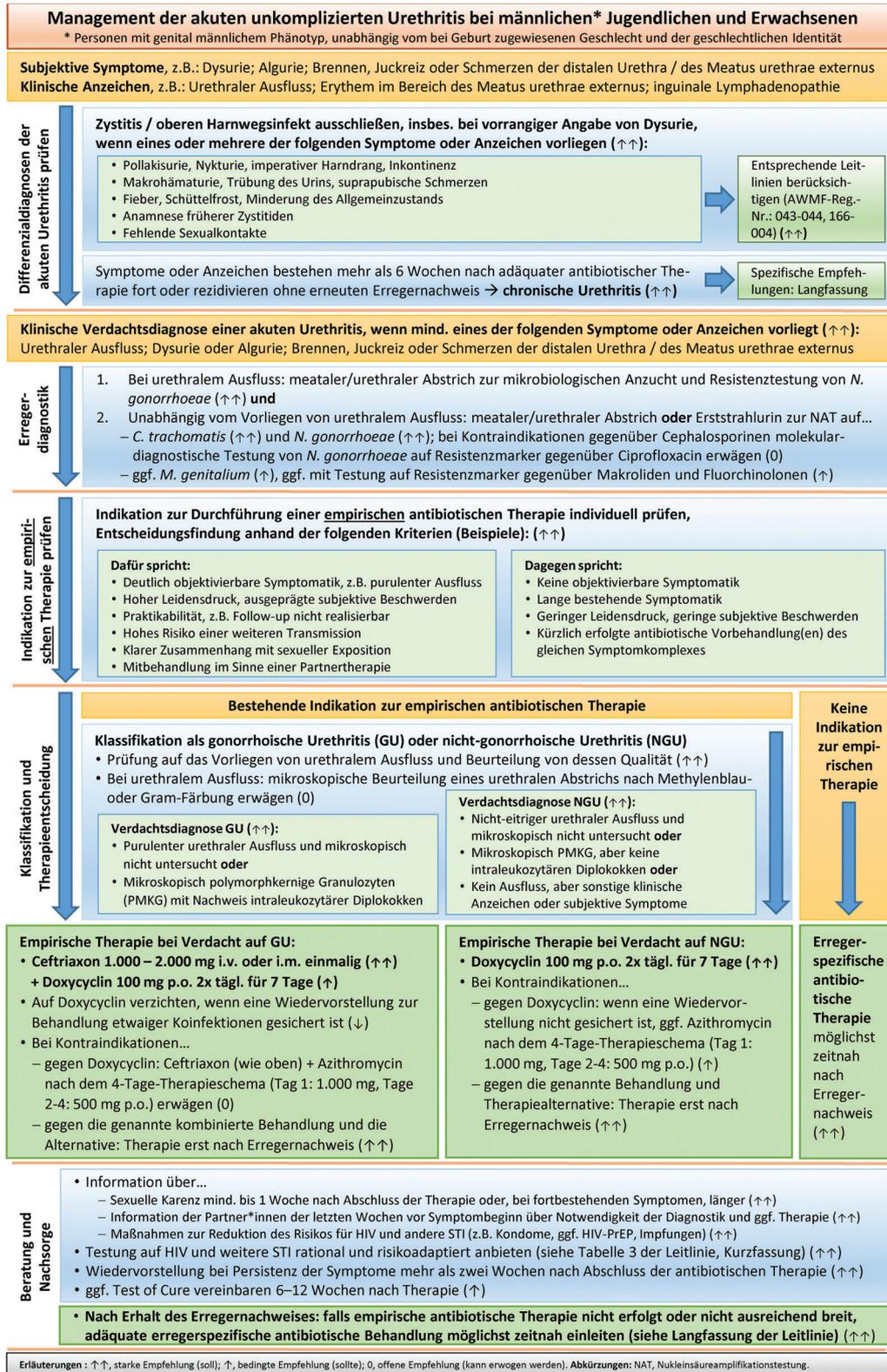


ABBILDUNG 1 Flowchart für das syndromorientierte Management von Patienten* mit Symptomen oder klinischen Anzeichen einer penilen Urethritis. Erläuterungen: ↑↑, starke Empfehlung („soll“); ↑, bedingte Empfehlung („sollte“); 0, offene Empfehlung („kann erwogen werden“). Abk.: NAT, Nukleinsäureamplifikationstestung (z. B. PCR)

Epidemiologie

Die Urethritis ist eine häufige Erkrankung, jedoch liegen nur wenige Daten zur Inzidenz der Urethritis beziehungsweise urogenitaler Infektionen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland vor.^{3,4} 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.⁵

Daten aus einem bevölkerungsrepräsentativen Survey in Deutschland zeigen die höchsten Prävalenzen urogenitaler Infektionen mit *Chlamydia (C.) trachomatis* für Frauen mit 2,3% bei 18–24-Jährigen und für Männer mit 3,5% bei 25–29-Jährigen.⁶ In Europa waren im Jahr 2019 Männer mehr als dreimal so häufig mit Gonokokken infiziert wie Frauen.⁴ Querschnittsstudien in Deutschland unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) zeigen eine Prävalenz urogenitaler Infektionen mit *C. trachomatis*, *Neisseria (N.) gonorrhoeae* und *Mycoplasma (M.) genitalium* von insgesamt 8%–9%.^{7,8} Nur 37,0% der Teilnehmenden mit ausschließlich urogenitaler Infektion gaben an, Beschwerden zu haben.⁸

Ätiologie und Erreger epidemiologie

Urethritiden können durch ein breites Spektrum an infektiösen Pathogenen verursacht werden, das sowohl Bakterien, Viren und Pilze als auch Protozoen umfasst.^{9,10} Bei symptomatischer peniler Urethritis sind die am häufigsten nachgewiesenen Erreger *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*, mit einer Prävalenz von 18% (95%-Konfidenzintervall (KI): 15%–22%, n = 10 319, 33 Publikationen,^{11–43} GRADE ++OO), 14% (95%-KI: 10%–18%, n = 10 057, 30 Studien,^{11,12,14,18,20,21,23–25,27–30,32,33,35–41,43–50} GRADE ++OO) beziehungsweise 13% (95%-KI: 10%–16%, n = 5177, 20 Studien,^{12,18,23,24,26,29,30,32,33,36–38,40–43,49,51–53} GRADE ++OO). 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%, n = 490, GRADE +OOO), bei denen Serovare der Gruppen L1–L3 nachweisbar waren.^{54,55}

Es ist zu beachten, dass auch Erreger, deren Relevanz als Ursache für Urethritis Symptome fraglich beziehungsweise individuell zu bestimmen ist, häufig nachweisbar sind, so etwa *Ureaplasma (U.) urealyticum*, *U. parvum* und *M. hominis*. Während die Assoziation einer urethralen *M. genitalium*-Infektion mit Beschwerden einer Urethritis in multiplen epidemiologischen Studien gezeigt wurde,^{32,56–69} zeigte sich in der Mehrheit der Fall-Kontroll-Studien keine Assoziation von *U. parvum* und von *M. hominis* mit Urethritisbeschwerden.^{69–71} Für *U. urealyticum* liegen heterogene Studienergebnisse vor, je nachdem für welche Störfaktoren stratifiziert wurde.^{58,69–74} Es besteht bei *U. urealyticum* eine Asso-

ziation zwischen einer hohen Erregerlast,⁵⁸ einem jungen Alter,⁷⁰ sowie einer geringen Anzahl an Sexpartnern⁵⁸ mit einer symptomatischen Urethritis.⁷⁵ Während somit *U. parvum* und *M. hominis* nach Einschätzung der Leitliniengruppe in der Regel als kommensale Keime zu werten sind, ist die Relevanz von *U. urealyticum* im Einzelfall einzuordnen.

Weitere, seltener nachweisbare Erreger sind *Hämophilus ssp.*, *Trichomonas (T.) vaginalis*, *Candida ssp.*, *Gardnerella (G.) vaginalis*, *N. meningitidis*, *Streptococcus (Str.) agalactiae*, *Str. pneumoniae*, *Staphylococcus (S.) aureus*, *Escherichia (E.) coli*, Herpes-simplex-Virus 1 und 2, und Adenoviren. Es ist wichtig zu beachten, dass die Kausalität zwischen dem urethralen Nachweis und einer Urethritis nicht für alle hier genannten Erreger etabliert ist; dies gilt insbesondere für *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae* und *S. aureus*.

Urethrale Infektionen mit mehr als einem Erreger sind häufig. Bemerkenswert ist die Häufigkeit von Koinfektionen mit *C. trachomatis* bei Nachweis von *N. gonorrhoeae* (21% (95%-KI: 17–26%), n = 2015, 19 Studien,^{11,18,27,32,33,36,38–40,43,50,76–83} GRADE ++OO). Grundsätzlich sind bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae*-, *C. trachomatis*- oder *M. genitalium*-Koinfektionen mit mindestens einem weiteren der drei Erreger in etwa 10%–15% der Fälle zu erwarten, GRADE (+OOO)–(++OO).

Daten zu Koinfektionen anderer anatomischer Lokalisationen sind limitiert. Pharyngeale Koinfektionen mit *N. gonorrhoeae* wurden bei 19% (95%-KI: 10–33%, n = 2426, 89% MSM, 3 Studien,^{81,84,85} GRADE +OOO) beziehungsweise, unter ausschließlicher Berücksichtigung von Daten zu heterosexuellen Männern*, bei 5% (95%-KI: 3%–9%, n = 266 heterosexuelle Männer, 1 Studie,⁸¹ GRADE) beobachtet. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Therapieauswahl für urethrale Infektionen mit *N. gonorrhoeae*, siehe entsprechenden Abschnitt.

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten* mit Beschwerden einer Urethritis kann keine Ursache identifiziert werden,⁸⁶ in klinischen Studien hat sich die Bezeichnung als „idiopathische Urethritis“ etabliert.^{72,86–91} Im Rahmen der systematischen Reviews/Metaanalysen zeigte sich, dass bei 43% (95%-KI: 34%–53%, n = 6117, 11 Studien,^{12,18,24,27,30,33,35,37,38,40,43} GRADE +OOO) der Patienten* mit Symptomen einer Urethritis kein Erregernachweis gelang. Untersuchungen des urethralen Mikrobioms deuten darauf hin, dass in diesen Fällen Verschiebungen der bakteriellen Flora im Sinne einer Dysbiose und Infektionen, die nicht dem klassischen Erregerspektrum entstammen, ursächlich für die Urethritisbeschwerden sein könnten.^{88–91}

Auch nichtinfektiöse Ursachen einer Urethritis müssen in Betracht gezogen werden,¹⁰ etwa Verletzungen^{92–96} sowie irritativ-toxische oder allergische Auslöser.⁹⁷ Die hierzu verfügbaren Daten beschränken sich jedoch auf Fallberichte oder es handelt sich um theoretische Überlegungen auf Grundlage klinischer Erfahrung.

INITIALE DIAGNOSESTELLUNG UND DIFFERENZIALDIAGNOSEN

4.03	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Urethritis soll aufgrund der Anamnese typischer Symptome und/oder eines körperlichen Untersuchungsbefunds mit typischen klinischen Anzeichen gestellt werden.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, 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. 	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, Konsens (93%)
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: <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. 	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, Konsens (86%) 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) ⁹⁸
4.07	Wird differenzialdiagnostisch eine Zystitis oder eine Infektion der oberen Harnwege in Betracht gezogen, sollen zur Diagnostik und Therapie die Empfehlungen der S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Reg.-Nr.: 043-044) ⁹⁸ beziehungsweise der S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Reg.-Nr.: 166-004) ⁹⁹ berücksichtigt werden.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, Starker Konsens (100%)

Klinische Einteilung

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 im Kapitel „Diagnostik“.		Konsensbasierte Statements, 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 „Diagnostik“).		

Für die Auswahl einer initialen empirischen antibiotischen Therapie hat sich die initiale Klassifikation als gonorrhöische Urethritis (GU) oder nichtgonorrhöische Urethritis (NGU) etabliert.^{9,100} Die Klassifikation basiert auf klinischen und mikroskopischen Kriterien (siehe Kapitel „Diagnostik“).^{9,10,100,101} Die klinische Diagnose einer GU schließt Koinfektionen mit anderen Erregern nicht aus. Ebenso wenig schließt die klinische Diagnose einer NGU eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* sicher aus. Darüber hinaus konnte bei NGU bislang keine Symptomkonstellation identifiziert werden, die mit einem spezifischen ursächlichen Erreger assoziiert wäre.¹⁰² Zur sicheren Identifikation des Erregers und möglicher Koinfektionen sind daher, über die Klassifikation als GU beziehungsweise NGU hinaus, weitere diagnostische Maßnahmen indiziert.

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.		Konsensbasiertes Statement, 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 anti-

biotischen Therapie fortbestehen oder ohne erneuten Erregernachweis rezidivieren.^{60,103–105} Aus Gründen der in diesen Fällen erforderlichen umfassenderen Ursachen-suche erscheint es aus Sicht der Leitlinienkommission sinnvoll, die chronische Urethritis definitorisch von der akuten Urethritis zu unterscheiden.

Abbildung 1 zeigt einen Flowchart für das syndromorientierte Management von Patienten* mit Symptomen oder klinischen Anzeichen einer penilen Urethritis.

DIAGNOSTIK

Initiale Klassifikation als gonorrhoeische oder nichtgonorrhoeische Urethritis

unter empirischer Verabreichung von Ceftriaxon nach sich ziehen würden.

Eine weitere kostengünstige Untersuchung mit unmittelbar verfügbaren Ergebnissen ist die mikroskopische Beurteilung eines urethralen Ausstrichs nach Methylenblau-beziehungsweise Gramfärbung. Hierbei erfolgt die Klassifikation einer Urethritis anhand der Identifikation von intraleukozytären Diplokokken, also aufgrund des mikroskopischen Direktnachweises von *N. gonorrhoeae* im Ausstrichpräparat. Die diagnostische Genauigkeit der mikroskopischen Beurteilung ist besser als die der alleinigen klinischen Inspektion (Sensitivität: 83,0% [95% KI: 75,1–88,7], GRADE ++OO; Spezifität: 98,4% [95% KI: 92,2–99,7], GRADE +++O, n = 1742, 6 Studien^{45,47,107–110}).

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. nichtpurulent).	↑↑	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/Evidenzbericht, Starker Konsens (100%)
5.12	Bei Vorliegen von urethralem Ausfluss kann zur initialen Klassifikation einer akuten Urethritis als GU oder NGU zudem eine mikroskopische Beurteilung des urethralen Abstrichs nach Methylenblau- oder Gramfärbung erwogen werden .	0	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/Evidenzbericht, Konsens (79%)
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 <i>oder</i> - mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten mit Nachweis von intraleukozytären Diplokokken. 	↑↑	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/Evidenzbericht, Konsens (80%)
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. nichteitriger, urethraler Ausfluss und mikroskopisch nicht untersucht <i>oder</i> - mikroskopisch polymorphkernige Granulozyten aber kein Nachweis von intraleukozytären Diplokokken <i>oder</i> - 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). 	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/Evidenzbericht, Konsens (87%)

Eine erste Beurteilung zur initialen Klassifikation einer Urethritis erfolgt anhand der Inspektion des urethralen Ausflusses. Es wurde eine diagnostische Studie identifiziert, in der die diagnostische Genauigkeit der klinischen Beurteilung des Ausflusses zur Kategorisierung als GU oder NGU untersucht wurde.¹⁰⁶ Die Daten zeigen, dass die Inspektion des urethralen Ausflusses eine wichtige Grundlage zur initialen Klassifikation einer Urethritis darstellt. Die Leitliniengruppe hat sich aus Gründen der Förderung eines Antibiotic-Stewardship-Ansatzes dafür entschieden, eine spezifische Kategorisierung zu empfehlen: eine Urethritis mit purulentem (gelblich-grünlichem) Ausfluss soll als GU und eine Urethritis mit mukopurulentem (weißlich-undurchsichtigem) oder mukoidem (wässrig-klarem) Ausfluss als NGU klassifiziert werden (Sensitivität: 61,9% (95%-KI: 48,8–73,9), GRADE ++OO; Spezifität: 91,5% (95%-KI: 79,6–97,6), GRADE +++O; n = 154, 1 Studie¹⁰⁶). Dadurch reduziert sich gegenüber einer sensitiveren Kategorisierung, in der auch mukopurulenter Ausfluss als Hinweis auf eine GU gewertet würde, der Anteil der falschpositiv als GU klassifizierten Urethritiden, die eine Übertherapie

Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass es sich um ein Verfahren handelt, das im ambulanten Setting oft nicht verfügbar ist und zudem Übung erfordert, um die hier dargestellten diagnostischen Genauigkeitsmaße zu erzielen. Aufgrund der oft mangelnden Verfügbarkeit und Umsetzbarkeit im Klinikalltag hat sich die Leitlinienkommission trotz des diagnostischen Nutzens für eine offene Empfehlung für die Mikroskopie entschieden.

Wenn kein Ausfluss erkennbar ist und keine anamnestischen Hinweise auf einen Auslöser bestehen, soll eine Urethritis nach Meinung der Leitlinienkommission zunächst als NGU klassifiziert werden.

Mikrobiologische Standarddiagnostik

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.	↑↑	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/Evidenzbericht, Konsens (77%)
------	--	----	---

Während Nukleinsäureamplifikationstestungen (NAT)-Verfahren bei Gonokokken nur sehr eingeschränkt Aussagen über die antimikrobielle Suszeptibilität ermöglichen, ist bei mikrobiologisch-kultureller Anzucht eine breite und phänotypische Resistenzdiagnostik möglich.

Vor dem Hintergrund der problematischen Resistenzlage und weltweit zunehmenden Fällen von *extensively drug resistant N. gonorrhoeae*-Isolaten, einschließlich Resistenzen gegenüber Ceftriaxon, ist der mikrobiologisch-kulturelle Nachweis von *N. gonorrhoeae*, ergänzend zum labor diagnostischen Nachweis mittels NAT-Verfahren, 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.¹¹¹ Gonokokken sind relativ umweltempfindliche Bakterien, daher muss zur mikrobiologischen Anzucht eine möglichst kurze Transportdauer in korrekten Transportmedien angestrebt werden.

Molekularbiologische Standarddiagnostik

<p>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.</p>	<p>↑↑ Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, starker Konsens (100%)</p>
<p>5.17 Zusätzlich sollte eine NAT eines meatalen/urethralen Abstrichs oder des Erststrahlurins auf <i>M. genitalium</i> erfolgen.</p>	<p>↑</p>

Entlang der zu erwartenden relativen Häufigkeit und in Abwägung von Kosten und Nutzen empfiehlt die Leitlinienkommission bei akuter Urethritis zunächst die NAT-Testung auf *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und gegebenenfalls *M. genitalium*. Der Grund für die bedingte Empfehlung zur NAT-Testung auf *M. genitalium* liegt in der kontroversen Debatte um *M. genitalium*, unter anderem in Hinblick auf die Sinnhaftigkeit der unmittelbaren molekulardiagnostischen Untersuchung von Personen mit akuter Urethritis. Hintergrund ist die in Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Infektion epidemiologisch weite Verbreitung von *M. genitalium*-Infektionen,^{8,112} die oft asymptomatisch und teils selbstlimitierend verlaufen,^{113,114} und die im Gegensatz zu *C. trachomatis*-Infektionen ausgesprochen schwierige Behandlungssituation aufgrund der problematischen Resistenzlage.^{115–118}

Zur molekulargenetischen Diagnostik von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* können sowohl meatale/urethrale Abstriche als auch Erststrahlurin verwendet werden. Daten zur diagnostischen Genauigkeit der NAT aus Erststrahlurin wurden für *N. gonorrhoeae* in sieben Studien identifiziert,^{119–125} für *C. trachomatis* in acht Studien^{119–121,123,125–128} und für *M. genitalium* in zwei Studien.^{68,129} Es zeigte sich für alle 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 zum urethralen Abstrich [GRADE (+++O)–(++++)]. Es ist zu berücksichtigen, dass eine urethrale Abstrichentnahme oft als schmerzhaft empfunden wird. Einer Diagnostik mittels Erststrahlurin kann somit der Vorzug gegeben werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass vor Probengewinnung mittels Erststrahlurin eine zweistündige Miktionskarenz erfolgt sein sollte.

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* und *M. genitalium* vergleichbar mit der eines urethralen Abstrichs beziehungsweise Erststrahlurins ist.^{130–132}

Molekulardiagnostische Resistenztestung

<p>5.18 Wenn Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen bestehen, kann eine molekulardiagnostische Testung von <i>N. gonorrhoeae</i> auf Resistenzmarker gegenüber Ciprofloxacin erwogen werden.</p>	<p>0 Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, Konsens (93%)</p>
---	---

Es wurden zwei Studien identifiziert, in denen die diagnostische Genauigkeit der molekulardiagnostischen Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* gegenüber Ciprofloxacin untersucht wurden.^{133,134} Im Vergleich zur mikrobiologischen Resistenztestung ergab sich für die molekulardiagnostische Testung eine Sensitivität von 98,2% (95%-KI: 75,2–99,9, n = 66, GRADE ++OO) und eine Spezifität von 93,2% (95%-KI: 59,6–99,2, n = 66, GRADE ++OO). Trotz dieser positiven Daten empfiehlt die Leitlinienkommission, die Resistenztestung nur bei Kontraindikationen gegen Cephalosporinen durchzuführen, da Ciprofloxacin aufgrund des Profils unerwünschter Ereignisse (UE) und des Rote-Hand-Briefs zu Fluorchinolonen¹³⁵ nur bei Fehlen therapeutischer Alternativen eingesetzt werden sollte.

<p>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.</p>	<p>↑ Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, starker Konsens (100%)</p>
---	---

Bei *M. genitalium* handelt es sich um einen bakteriellen Erreger, der aufgrund zunehmender Resistenzen gegen Makrolidantibiotika und Fluorchinolone schwierig

zu behandeln ist.^{112,136} Im Rahmen der systematischen Recherchen wurden vier Studien identifiziert, in denen die molekulargenetische Testung auf Resistenzmarker gegen Makrolide untersucht wurde.^{38,137–139} Es zeigte sich eine gute Sensitivität (80,4%, 95%-KI: 66,5–89,5) und Spezifität (79,1%, 95%-KI: 62,5–89,6%), n = 103, GRADE ++OO. Es wurden keine Studien identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit der Resistenztestung gegen Fluorchinolone in einer ausreichend großen Kohorte untersuchten. Aufgrund der diagnostischen Eigenschaften empfiehlt die Leitlinienkommission, bei NAT-Testung auf *M. genitalium* zusätzlich auch eine molekulardiagnostische Resistenztestung auf Makrolide durchzuführen. Die Bedingtheit der Empfehlung ergibt sich aus der in Deutschland aktuell noch nicht flächendeckenden Verfügbarkeit.

THERAPIE

Indikation zur empirischen antibiotischen Therapie

<p>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:</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 Partnertherapie 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. 	<p>↑↑ Konsensbasierte Empfehlungen, starker Konsens (100%)</p>
<p>6.24 Bei chronischer Urethritis soll keine empirische antibiotische Behandlung erfolgen.</p>	<p>↓↓</p>
<p>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.</p>	<p>↑↑ Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)</p>
<p>6.26 Wenn zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung eine empirische antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, soll nach Erhalt eines Erregernachweises geprüft werden, ob die 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.</p>	<p>↑↑</p>

Vor dem Hintergrund zunehmender antimikrobieller Resistenzen wird vermehrt die Frage aufgeworfen, ob eine empirische antibiotische Therapie der Urethritis, noch vor Erhalt eines Erregernachweises, sinnvoll ist.¹⁴⁰ 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.^{100,141–145}

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 und (3) eine Reduktion der weiteren Transmission der Infektion.

Zur Reduktion der Symptomlast durch eine adäquate antibiotische Therapie liegen vielfältige Daten vor. Es liegen nach Wissen der Leitlinienkommission jedoch keine reliablen Daten vor, die den Nutzen einer unmittelbaren Therapie in Hinblick auf eine Reduktion der Komplikationsraten und der fortgesetzten Transmission mit empirischen Daten untermauern. Beide Aspekte stellen aber aus Sicht der Leitlinienkommission neben der Symptomreduktion plausible Argumente dar, die den potenziellen Nutzen einer empirischen antibiotischen Therapie stützen. Aufgrund der diesbezüglich unklaren Datenlage hat sich die Leitlinienkommission für die Empfehlung einer individuellen Entscheidung unter Zuhilfenahme von Entscheidungskriterien entschieden.

Empirische Therapie bei Verdacht auf gonorrhöische Urethritis

6.27	Bei klinischem Verdacht auf gonorrhöische Urethritis (GU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Ceftriaxon 1000–2000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen. ¹	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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 7 Tage erfolgen. ²	↑	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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.	↓	Konsensbasierte Empfehlung, 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: 1000 mg, Tage 2–4: 500 mg p.o.) erwogen werden . ³	0	Evidenzbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)

¹Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Die Anwendung einer Dosis von Ceftriaxon > 1000 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 Rationale für die Empfehlung zum Einsatz von Ceftriaxon bei klinischem Verdacht auf GU mit Indikation zur Durchführung einer empirischen antibiotischen Therapie findet sich in anderen Kapiteln dieser Leitlinie („Initiale Klassifikation als gonorrhöische oder nichtgonorrhöische Urethritis“, „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*“). Zusätzlich sind 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* (circa 21%) und *M. genitalium* (circa 11%), siehe „Ätiologie und Erregerepidemiologie“. Insbesondere aufgrund des hohen Risikos für eine urethrale Koinfektion mit *C. trachomatis* empfiehlt die Leitlinienkommission, diese im Rahmen der empirischen antibiotischen Therapie mit abzudecken, es sei denn, eine zeitnahe Wiedervorstellung zur Behandlung einer etwaigen Koinfektion ist sichergestellt. Die Rationale für die Empfehlung von Doxycyclin oder alternativ Azithromycin nach dem 4-Tage-Therapieschema zur Behandlung etwaiger Koinfektionen mit *C. trachomatis* und/oder *M. genitalium* findet sich in den Abschnitten „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*“ und „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*“.

Empirische Therapie bei Verdacht auf nicht-gonorrhöische Urethritis

6.32	Bei klinischem Verdacht auf nichtgonorrhöische Urethritis (NGU) und Indikation zur Durchführung einer empirischen Therapie soll eine Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 7 Tage erfolgen. ¹	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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: 1000 mg, Tage 2–4: 500 mg p.o.) erfolgen. ²	↑	Konsensbasierte Empfehlung, 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.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)

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.

Bei einer NGU finden sich am häufigsten Infektionen mit *C. trachomatis* (26% [95%-KI: 21%–31%], n = 4779, 16 Studien,^{58,60–62,65,67,73,146–154} GRADE [++OO]) und *M. genitalium* (17% [95%-KI: 11%–26%], n = 4596, 12 Studien,^{58,60–62,65,67,146,147,149,154–156} GRADE [+OOO]). Ebenfalls häufig sind Nachweise von *U. urealyticum* (20% [95%-KI: 11%–33%], n = 847, 6 Studien,^{58,65,73,147,150,152} GRADE [+OOO]), wobei die klinische Relevanz des Nachweises von *U. urealyticum* individuell zu prüfen ist.

Sowohl zur Behandlung von *C. trachomatis* als auch *U. urealyticum* gilt Doxycyclin als Mittel der Wahl (siehe entsprechende Leitlinienabschnitte). In Hinblick auf die

Behandlung von *M. genitalium* ist von einer unzureichenden Wirksamkeit von Doxycyclin auszugehen. 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 (siehe Abschnitt „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*“).

Zusätzlich 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.^{87,157} In einer Metaanalyse errechnete sich für die „klinische Abheilung“ kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Azithromycin 1000 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], n = 673, 2 randomisierte kontrollierte Studien [RCT],^{87,157} GRADE ++++O). In Hinblick auf UE zeigte sich in einer der Studien⁸⁷ ebenfalls kein signifikanter Unterschied (RR 1,03 [95%-KI 0,69–1,54], n = 422, GRADE ++OO).

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *N. gonorrhoeae*

6.35	Bei Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> soll als Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit Ceftriaxon 1000–2000 mg i.v. oder i.m. einmalig erfolgen. ¹	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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; - wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1000 mg einmalig, - wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000 mg, Tage 2–4: je 500 mg). ²	↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, starker Konsens (100%)
6.37	Bei Kontraindikationen gegenüber Cephalosporinen und Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> mit molekular diagnostisch oder kulturell bestätigter Sensitivität gegenüber Ciprofloxacin kann eine Behandlung mit Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig erwogen werden. ³	0	

6.38	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Experten auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Infektionen (STI) und/oder das Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)
-------------	---	----	--

¹Bei der Dosierungsangabe handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Die Anwendung einer Dosis von Ceftriaxon > 1000 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.¹³⁵ Für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren ist individuell zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Es handelt sich bei *N. gonorrhoeae* um ein genetisch sehr variables Bakterium, das Resistenzen gegenüber allen Antibiotikaklassen akquiriert hat. In nationalen und internationalen Leitlinien werden bei urethraler 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.^{141,143,158}

Für die Beurteilung der Wirksamkeit antimikrobieller Therapien ist neben der Effektivität in klinischen Studien die regionale Resistenzlage entscheidend. Mit Stand von Mai 2023 ergaben sich in der Resistenz-Surveillance von *N. gonorrhoeae* in Deutschland die folgenden Ergebnisse:¹¹¹

- *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 > 1 mg/l), im Jahr 2022 auf 25,3%,
- *Penicillin*: stabil hoher Anteil resistenter Isolate mit 10–20% (High-Level-Resistenzen), insgesamt circa 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 250–1000 mg i.m. oder i.v. untersucht. Vergleichsinterventionen waren Cefixim,¹⁵⁹ Ciprofloxacin,¹⁶⁰ Delafloxacin,¹⁶¹ Ertapenem,¹⁶² Fosfomycin,¹⁶² Gentamicin,^{162–164} Solithromycin,¹⁶⁵ Spectinomycin¹⁶⁰ und Zoliflodacin.¹⁶⁶ In

vielen direkt vergleichenden Studien war Ceftriaxon der jeweiligen Vergleichsintervention 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 Zulassungstatus zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar sind. Im Folgenden werden die wichtigsten empfehlungsbegründenden Daten dargestellt (ausführliche Darstellung der Studiendaten siehe Langfassung beziehungsweise Evidenzbericht).

In einer nichtverblindeten RCT¹⁵⁹ wurde die Anwendung von Ceftriaxon 1000 mg i.v. mit Cefixim 800 mg p.o., jeweils in Kombination mit Doxycyclin, verglichen. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer labor diagnostischen Abheilung der urethralen *N. gonorrhoeae*-Infektion in 100% der Fälle (RR 1 [95%-KI: 0,95–1,05], n = 77, GRADE ++++O).

In einer weiteren RCT wurde eine Kombinationsbehandlung mit Ceftriaxon 1000 mg i.m. und Azithromycin 2000 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 7 Tage bei urogenitalem, rektalem oder pharyngealem Nachweis von *N. gonorrhoeae* verglichen.¹⁶⁷ In dieser Studie war die Wirksamkeit von Ceftriaxon/Azithromycin signifikant besser. In der nach anatomischer Lokalisation stratifizierten Analyse zeigte sich eine Abheilung bei allen urogenitalen und rektalen *N. gonorrhoeae*-Infektionen unabhängig von der Behandlung. Bei pharyngealer Infektion zeigte sich unter Ceftriaxon/Azithromycin ebenfalls eine Abheilung in allen Fällen (21 von 21 Patienten, 100% [95%-KI: 84%–100%]), unter Cefixim/Doxycyclin jedoch nur in 50% (12 von 24 Patienten, 50% [95%-KI: 29–71%]).¹⁶⁷ Alle Fälle von Therapieversagen unter Cefixim traten somit bei pharyngealer Lokalisation auf, während bei genitaler oder rektaler Lokalisation keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Therapieregime beobachtet wurden.¹⁶⁷ 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).¹⁶⁸ Vor dem Hintergrund des Risikos pharyngealer Koinfektionen bei urethralem Nachweis von *N. gonorrhoeae* (siehe Abschnitt „Ätiologie und Erregerepidemiologie“) wird keine Empfehlung für Cefixim ausgesprochen.

Obwohl eine Dosis von 2000 mg Ceftriaxon in kontrollierten Studien zur Behandlung der Gonorrhoe nicht untersucht wurde, spricht sich die Leitlinienkommission auf der Grundlage von Expertenmeinung für die Angabe eines Dosispektrums bis 2000 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 1000 mg Ceftriaxon^{169–172} oder selbst auf diese Dosierung nicht ansprachen.¹⁷³ Die im Jahr 2019 konsentrierte erregerspezifische S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe“ beinhaltet ebenfalls die Empfehlung zur Anwendung von 1000–2000 mg Ceftriaxon i.v. oder i.m. als Therapie der ersten Wahl.¹⁵⁸

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

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. Dies hat den Hintergrund des in den letzten Jahren beobachteten Anstiegs der Resistenzen von *N. gonorrhoeae* gegenüber Azithromycin, auf aktuell über 25% der untersuchten Isolate.¹¹¹ Wenn unter den genannten Voraussetzungen eine Monotherapie mit Azithromycin durchgeführt wird, sollte 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 (siehe Abschnitt „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*“).

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,¹³⁵ der die Anwendung aufgrund seltener aber schwerwiegender UE auf Personen ohne alternative Therapieoptionen beschränkt, zu berücksichtigen. Aufgrund der Beschränkung des Einsatzes von Fluorchinolonen spricht die Leitlinienkommission auch für den Fall eines *N. gonorrhoeae*-Isolats mit nachgewiesener Sensibilität nur eine offene Empfehlung für Ciprofloxacin aus.

Im Fall von Kontraindikationen gegen die empfohlenen Behandlungsoptionen oder bei einem Therapieversagen unter diesen Behandlungen können 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 Experten auf dem Gebiet der sexuell übertragenen Infektionen, zum Beispiel aus dem Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *C. trachomatis*

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 7 Tage erfolgen. ¹	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/
6.40	Bei Nachweis von <i>C. trachomatis</i> und Kontraindikationen gegenüber Doxycyclin soll eine Behandlung mit Azithromycin p.o. erfolgen; - wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> ausgeschlossen wurde, in einer Dosierung von 1000 mg einmalig, - wenn eine Koinfektion mit <i>M. genitalium</i> nicht ausgeschlossen wurde, nach dem 4-Tage-Therapieschema (Tag 1: 1000 mg, Tage 2–4: je 500 mg). ²	↑↑	Evidenzbericht, starker Konsens (100%)
6.41	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der STI zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)

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 urethraler Infektionen mit *C. trachomatis* werden in nationalen und internationalen Leitlinien Doxycyclin oder Azithromycin empfohlen.^{141,145,174}

Im Rahmen der systematischen Evidenzauflistung wurden multiple RCT eingeschlossen, die die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden Antibiotika miteinander vergleichen.^{87,157,175–181} In der Metaanalyse der Ergebnisse dieser Studien zeigten sich weder in Hinblick auf Wirksamkeitseindpunkte noch in Hinblick auf Sicherheitseindpunkte signifikante Unterschiede zwischen Doxycyclin und Azithromycin, GRADE (+OOO)–(+++O). Eine laboridiagnostische Abheilung von *C. trachomatis* ist unter Behandlung mit Doxycyclin in 96,1% der Fälle und unter Behandlung mit Azithromycin in 88,4% der Fälle zu erwarten.

Neisseria gonorrhoeae und *M. genitalium* stellen epidemiologisch relevante Koinfektionen bei *C. trachomatis*-assoziierten Urethritis dar: Die Prävalenz von *N. gonorrhoeae*-Koinfektionen liegt bei etwa 11% (95%-KI: 6%–17%, n = 3574, 18 Studien,^{18,27,32,33,36,38–40,43,77,79,80,82,83,182–185} GRADE +OOO), die von *M. genitalium*-Koinfektionen bei etwa 10% (95%-KI: 7%–15%, n = 1663, 17 Studien,^{18,26,32,33,36,38,42,43,61,65,79,80,83,146,149,154,186} GRADE ++OO). Vor dem Hintergrund der problematischen Resistenzlage beider Pathogene gegenüber Azithromycin ist aus Sicht der Leitlinienkommission bei vergleichbarer

Wirksamkeit und Sicherheit Doxycyclin prinzipiell vorzuziehen, um Azithromycin weitestmöglich zu vermeiden.

Wenn Kontraindikationen oder andere Gründe gegen Doxycyclin bestehen, stellt Azithromycin bei *C. trachomatis*-Infektion jedoch die Behandlung der Wahl dar. In Bezug auf das Dosierungsschema von Azithromycin sollte nach Meinung der Leitlinienkommission berücksichtigt werden, ob eine Koinfektion mit *M. genitalium* laboridiagnostisch ausgeschlossen wurde oder nicht, um keine Azithromycin-Resistenzen bei *M. genitalium* zu befördern, siehe Abschnitt „Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*“.

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 Experten auf dem Gebiet der STI.

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 sein (siehe Abschnitt „Ätiologie und Erregerepidemiologie“). Bei molekulardiagnostischem Nachweis der Serovare L1–L3 ist eine längere Therapiedauer erforderlich.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *M. genitalium*

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: 1000 mg, Tage 2–4: je 500 mg) erfolgen. ¹	↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, Konsens (87%)
6.43	Bei Nachweis von <i>M. genitalium</i> sollte eine Behandlung mit Moxifloxacin 400 mg p.o. einmal täglich für 7 Tage erfolgen, ² wenn: - Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Azithromycin vorliegen <i>oder</i> - ein molekulargenetischer Nachweis von MRAM vorliegt <i>oder</i> - das Transmissionssetting eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Resistenz gegen Azithromycin vermuten lässt <i>oder</i> - ein Ansprechen auf die oben genannte Behandlung mit Azithromycin ausblieb.	↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, 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 Sitafoxacin 100 mg p.o. zweimal täglich für 7 Tage erwogen werden (internationale Apotheke, zurzeit in Deutschland nicht verfügbar). ³	0 Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, starker Konsens (100%)
6.45	Bei Kontraindikationen gegen die vorgenannten Behandlungsoptionen oder Therapieversagen sollen Expert*innen auf dem Gebiet der STI zu einer Therapieberatung kontaktiert werden.	↑↑ Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)

¹Bei 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.

²Bei 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.¹³⁵ Moxifloxacin ist für die Behandlung von Personen unter 18 Jahren nicht zugelassen.

³Für Sitafoxacin 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 Urethritis in multiplen epidemiologischen Studien etabliert wurde^{32,56–69} und *M. genitalium* auch in Hinblick auf die Erregerepidemiologie der Urethritis ein relevantes Pathogen darstellt, besteht Uneinigkeit in Bezug auf die Indikation eines Screenings asymptomatischer Personen, einer initialen molekulardiagnostischen Untersuchung auf *M. genitalium* bei Personen mit Symptomen einer Urethritis, und der Behandlungsbedürftigkeit asymptomatischer *M.-genitalium*-Infektionen (siehe Abschnitt „Molekularbiologische Standarddiagnostik“).

In aktuellen internationalen Leitlinien wird eine „Resistenz-gesteuerte antimikrobielle Therapie“ unter sequenzieller Anwendung von Doxycyclin und Azithromycin oder Moxifloxacin empfohlen.^{141,187,188} Hierbei wird in der Regel zunächst mit Doxycyclin und dann eine sequenziell angeschlossene Behandlung entweder mit Azithromycin oder mit Moxifloxacin, je nach Durchführung und Ergebnissen der molekulardiagnostischen Resistenztestung, empfohlen.^{141,187,188} Für die Dosierung von Azithromycin wird trotz geringer Evidenz hierfür meist ein extendiertes Dosierungsschema von 3,¹⁸⁸ 4^{141,187} oder 5¹⁴⁵ Tagen empfohlen.^{141,142,187}

Eine Monotherapie von *M. genitalium* mit Doxycyclin führt zu relativ geringen Heilungsraten von etwa 30% oder weniger (labordiagnostische Abheilung), die zudem statistisch signifikant geringer sind als die einer Monotherapie mit Azithromycin 1000 mg p.o. als Einmalgabe (RR 1,81 [95%-KI: 1,14–2,87], n = 149, 2 RCT,^{87,157} GRADE ++OO). Die Leitlinienkommission hat sich daher entschieden, keine Empfehlung für Doxycyclin auszusprechen. Interessant ist, dass die weiteren hier beschriebenen Therapieoptionen meist im Rahmen einer sequenziellen Kombinationsthera-

pie nach Anwendung von Doxycyclin eingesetzt wurden. Dies hat zum einen pragmatische Gründe, da Doxycyclin die empfohlene empirische Therapie der Wahl bei NGU ist und somit ohnehin häufig noch vor dem Erhalt des Erregernachweises von *M. genitalium* eingesetzt wird. Zum anderen liegen Daten vor, die nahelegen, dass eine Vorbehandlung mit Doxycyclin zu einer Reduktion der Erregerlast führen und somit möglicherweise das Ansprechen der antimikrobiellen Kombinationstherapie befördern könnte.^{41,189}

Heilungsraten unter Azithromycin sind weitgehend von der Suszeptibilität des jeweiligen *M. genitalium*-Isolats abhängig. Daher sind die absoluten Zahlen zur labordiagnostischen Abheilung unter Azithromycin aus den identifizierten Studien mit Vorsicht zu interpretieren.

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%.¹³⁶ Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ein systematischer Review.¹¹² Diese Daten sind jedoch nach Meinung der Leitlinienkommission nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Vermutlich ist der Anteil an *M.-genitalium*-Infektionen mit MRAM in der heterosexuellen Bevölkerung erheblich geringer. Die molekulardiagnostische Resistenztestung ist zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht in allen medizinischen Settings verfügbar (siehe Abschnitt „Molekulardiagnostische Resistenztestung“).

Es wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich verschiedener Dosierungsschemata für Azithromycin vornehmen. In einer Metaanalyse, in der Fallserien und überwiegend retrospektive, nicht vergleichende Beobachtungsstudien zusammengefasst wurden, fanden sich Hinweise, dass die Einmalgabe von Azithromycin 1000 mg p.o. bei *M. genitalium* weniger effektiv sein und mehr Resistenzen erzeugen könnte als ein 5-Tage-Therapieschema.¹⁹⁰ 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 einschränken. 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 5 Tage im Vergleich zur Einmalgabe bestehen.^{138,191}

In rezenten nichtvergleichenden Kohortenstudien aus Australien zeigt sich eine Wirksamkeit einer sequenziellen Therapie mit Azithromycin (zunächst Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 7 Tage, dann Azithromycin p.o. Tag 1: 1000 mg, Tage 2–4: 500 mg) bei 95% der *M.-genitalium*-Infektionen ohne MRAM-Nachweis.^{192,193} 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.

Konstellationen, in denen die Anwendung von Moxifloxacin eine Alternative ist, sind in Empfehlung 6.43 dargestellt. Unter sequenzieller 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.^{192,193} In einer weiteren unkontrollierten Studie kam es nach Therapie mit Moxifloxacin zu einer labordiagnostischen Abheilung in 53 von 60 Fällen (88,3%), die auf die initiale Behandlung mit Azithromycin hin keine Abheilung erreichten.¹⁹⁴ In den genannten Studien kam es in 30% beziehungsweise 44% der Fälle zu UE, vier von 214 Patienten berichteten von schweren gastrointestinalen Beschwerden oder schwerem Schwindelgefühl.^{192,193}

Sitafloxacin kann eine Alternative zur Behandlung mit Moxifloxacin darstellen.¹⁹⁵ Unter sequenzieller Therapie mit Doxycyclin und Sitafloxacin wurde eine Abheilung in über 90% der Fälle beobachtet; somit eine vergleichbare Effektivität bei einer geringeren Rate an UE als unter sequenzieller Therapie mit Moxifloxacin (RR 0,52, [95%-KI: 0,37–0,73], n = 571, drei separate Kohortenstudien,^{192,193,195} GRADE +OOO). Da 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 erfolgen.

Nach Versendung eines Rote-Hand-Briefs durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sollen Fluorchinolone aufgrund des Risikos schwerwiegender, die Lebensqualität beeinträchtigender UE mit Zurückhaltung eingesetzt werden.¹³⁵ Moxifloxacin ist darüber hinaus für Personen unter 18 Jahren in Deutschland nicht zugelassen.

Eine weitere, zur Behandlung von *M. genitalium* erprobte antimikrobielle Substanz ist Pristinamycin. Im Rahmen einer Kohortenstudie, in der verschiedene Dosierungen untersucht wurden, zeigten sich die besten Abheilungsraten unter Pristinamycin 1000 mg drei- beziehungsweise viermal täglich mit 74% beziehungsweise 75% der untersuchten Fälle.¹⁹⁶ 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 für Pristinamycin auszusprechen.

Zusätzlich zur hier zusammengefassten Evidenz liegen Fallserien und Fallbeschreibungen zu weiteren antimikrobiellen Substanzen vor, beispielsweise zu Josamycin und Minocyclin.^{41,197} Die Datenlage für diese Substanzen ist jedoch nach Meinung der Leitlinienkommission zu gering, um darauf basierend spezifische Empfehlungen auszusprechen. Im Falle von Kontraindikationen gegenüber Azithromycin, Moxifloxacin und Sitafloxacin oder bei einem Therapieversagen unter diesen Behandlungen empfiehlt die Leitlinienkommission, zur Behandlung urogenita-

ler *Mycoplasma-genitalium*-Infektionen Experten auf dem Gebiet der STI zu konsultieren.

BERATUNG UND NACHSORGE

6.53	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass eine sexuelle Karenz mindestens bis 1 Woche nach Abschluss der antibiotischen Therapie oder, bei fortbestehenden Symptomen, länger einzuhalten ist.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)
6.54	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen darüber informiert werden, dass Sexpartner der letzten Wochen vor Beginn der Symptome über die Diagnose und die Notwendigkeit einer entsprechenden Diagnostik und ggf. Therapie informiert werden sollen.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%)

Um Infektionsketten zu unterbrechen und Reinfektionen zu vermeiden, wurden die obenstehenden Empfehlungen zur sexuellen Karenz und Information der Partner ausgesprochen.^{198,199}

In den erregerspezifischen Leitlinien wird bei Diagnose einer Chlamydieninfektion und bei Diagnose einer asymptomatischen Gonorrhoe empfohlen, die Sexpartner der letzten sechs Monate einzubeziehen.^{158,174} 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 auf den wahrscheinlichsten Infektionszeitpunkt zu begrenzen und so die Information der Partner in einem realistischen und sinnvollen Rahmen zu halten. Inkubationszeiten der häufigen Urethritiserreger sind insgesamt unzureichend wissenschaftlich belegt. Typischerweise werden in Publikationen Zeiträume von wenigen Tagen bis einigen Wochen genannt, teils auch mehrere Monate, ohne dass dies jedoch von wissenschaftlicher Evidenz flankiert wird.

6.55	Bei Diagnose einer Urethritis soll neben der in dieser Leitlinie empfohlenen Urethritisdiagnostik eine Testung auf HIV und weitere STI angeboten werden. Beispiele für rationale und risikoadaptierte Testangebote finden sich in der untenstehenden Tabelle 3.	↑↑	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe Langfassung/ Evidenzbericht, starker Konsens (100%)
-------------	--	----	--

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

Die Diagnose einer STI ist grundsätzlich als Indikatorerkrankung für eine unerkannte HIV-Infektion zu

TABELLE 3 Beispiele für risikoadaptierte Testangebote zum Ausschluss weiterer sexuell übertragener Infektionen.**Situation und entsprechendes rationales und risikoadaptiertes Testangebot****Personen, die sich nicht in regelmäßiger ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden...**

Angebot einer unmittelbaren Testung:

- HIV-Serologie (kombinierter Antigen-/Antikörpertest der 4. Generation)
- Syphilis-Serologie
- Hepatitis-B- und -C-Serologie
- Rektale und pharyngeale Erregerabstriche auf *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ggf. *M. genitalium*

Angebot einer erneuten Testung nach Ablauf der diagnostischen Fenster (beziehungsweise Verweis auf andere Test-Angebote):

- HIV-Serologie (kombinierter Antigen-/Antikörpertest der 4. Generation)
- Syphilis-Serologie

Personen, die sich in regelmäßiger dreimonatlicher ärztlicher Konsultation mit Kompetenz im Bereich HIV und STI befinden...

... weil sie HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) nutzen

Verweis auf HIV- und Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin (PrEP-Check) innerhalb der kommenden 3 Monate.

... weil sie mit HIV leben

Verweis auf Syphilistestung sowie Erregerabstriche beim nächsten geplanten ambulanten fachärztlichen Kontrolltermin (z. B. HIV-Routineuntersuchung) innerhalb der kommenden 3 Monate.

Erläuterungen: Zustimmung zu dieser Tabelle: 93%.

Explanations: Agreement with this table: 93%.

werten.^{200,201} Daher empfiehlt sowohl die Weltgesundheitsorganisation als auch die europäische Leitlinie zur HIV-Testung, bei Diagnose einer STI grundsätzlich einen HIV-Test anzubieten.^{202,203} Ein erheblicher Anteil von etwa einem Drittel der HIV-Infektionen in Deutschland wird erst mit fortgeschrittenem Immundefekt diagnostiziert,²⁰⁴ was mit einer erhöhten Morbidität und schlechteren Prognose^{205–207} und mit dem unter antiretroviraler Therapie vermeidbarem Risiko der fortgesetzten Transmission^{208,209} assoziiert ist. Daher wird das fehlende Angebot eines HIV-Tests bei Beschwerden oder Diagnose einer STI als „verpasste Chance“ gewertet.²¹⁰

Die Leitlinienkommission spricht auf Basis der Daten 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^{158,174} 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. Tabelle 3 zeigt Beispiele für risikoadaptierte und rationale Testangebote.

6.56	Personen mit klinischer Diagnose einer akuten Urethritis sollen über Maßnahmen zur Reduktion des Risikos für HIV- und andere STI aufgeklärt werden. Dies umfasst insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzwirkung von Kondomen (je nach Infektionserkrankung circa 50% bis 90% Reduktion des Risikos) - Je nach Risiko HIV-Präexpositionsprophylaxe (> 95% Reduktion des Risikos für HIV-Infektion bei adhärenter Einnahme) - Schutzimpfungen gegen impfpräventable STI 	↑↑	Konsensbasierte Empfehlung, starker Konsens (100%) [6 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten]
-------------	--	----	---

Das Risiko für eine erneute Infektion ist nach der initialen Diagnose einer STI deutlich erhöht.^{211–213} 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.

Dies beinhaltet die Information über die Schutzwirkung von Kondomen (Reduktion des HIV-Risikos circa 70% bis 90%;^{214–216} für andere STI, insbesondere *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae*, heterogene Datenlage, Hinweise auf einen eingeschränkten Schutz²¹⁷), die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) als etablierte und effektive Maßnahme zur Prävention von HIV-Infektionen,²¹⁸ Schutzimpfungen vor impfpräventablen STI (zum Beispiel HPV,^{219,220} Hepatitis A/B, Meningokokken, Mpox).²¹⁹ In Abhängigkeit von Settings und Praktiken ist es teils sinnvoll, auf die Möglichkeit der Doxycyclin-Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PEP) hinzuweisen.²²¹

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.	↑↑	Konsensbasierte Empfehlungen, 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 <i>test of cure</i> 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie geplant werden.	↑	

Im Regelfall kann nach Diagnose einer Urethritis von einem Sistieren der Symptome innerhalb von 1 bis zwei Wochen ausgegangen werden.^{78,222} Bei Persistenz der

Symptome und klinischen Zeichen der Urethritis für einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen nach Abschluss der Therapie soll eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen, um ein Therapieversagen, eine Reinfektion oder eine unzureichend behandelte Koinfektion auszuschließen. Nach Meinung der Leitlinienkommission sollte zudem eine Kontrolluntersuchung innerhalb eines Zeitfensters von 6 bis 12 Wochen geplant werden.

AFFILIATIONS

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence Based Medicine in Dermatology (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

²Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

³Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

⁴Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF), Hamburg, Deutschland

⁵Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

⁶Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG), Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland

⁷Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

⁸Konsiliarlabor für Gonokokken, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

⁹Klinik für Dermatologie, Zentrum für HIV, AIDS, Proktologie und Geschlechtskrankheiten, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

¹⁰Andrologikum München, München, Deutschland

¹¹Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

¹²WIR – Walk In Ruhr – Zentrum für sexuelle Gesundheit und Medizin, Bochum, Deutschland

¹³Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

¹⁴MVZ ICH Stadtmitte, Hamburg, Deutschland

¹⁵NOVO Praxis Berlin, Berlin, Deutschland

¹⁶Referat Medizin und Gesundheitspolitik, Deutsche AIDS-Hilfe, Berlin, Deutschland

¹⁷Sigma Research, Department of Public Health, Environments and Society, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Großbritannien

¹⁸Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland

¹⁹Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

²⁰Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

²¹Fachdienst STI und sexuelle Gesundheit, Gesundheitsamt, Köln, Deutschland

²²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum der Technischen Universität München, München, Deutschland

²³Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

²⁴Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

²⁵Kinderneurologie, Helios Klinikum Duisburg, Duisburg, Deutschland

FINANZIERUNG

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

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Eine vollständige Liste der erklärten Interessenkonflikte ist im Leitlinienreport unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-099.html> zu finden.

ORCID

Ricardo Niklas Werner  <https://orcid.org/0000-0003-3209-1392>

LITERATUR

- 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;108:413-420.
- Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regelwerk Leitlinien, Version 2.1 vom 05.09.2023. Available from: <https://www.awmf.org/regelwerk/> [Last accessed October 25, 2023].
- Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97:548-562P.
- European Centers for Disease Control. Gonorrhoea. Annual Epidemiological Report for 2019. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/GONO_AER_2019_Report.pdf [Last accessed November 6, 2023].
- 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.* 2019;19:561.
- 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.* 2022;22:1107.
- 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.* 2022;27(14):2100591.
- Jansen K, Steffen G, Potthoff A, 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):110.
- Buder S. [Urethritis-spectrum of pathogens, diagnostics and treatment]. *Dermatologie (Heidelb).* 2023;74:835-850.
- Young A, Toncar A, Wray AA. Urethritis. *StatPearls Publishing*, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
- 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.* 2001;28:630-632.
- Andersson N, Allard A, Lidgren Y, et al. Are Urogenital Symptoms Caused by Sexually Transmitted Infections and Colonizing Bacteria? *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25:232-235.
- Bakken IJ, Skjeldestad FE, Halvorsen TF, et al. *Chlamydia trachomatis* among young Norwegian men: sexual behavior and genitourinary symptoms. Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis.* 2007;34:245-249.
- 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.* 2007;83:106-112.

15. 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*. 2012;64:552-560.
16. 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*. 2006;66(4):269-278.
17. Deak J, Nagy E. The role of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic and symptomatic urogenital infections. *Adv Exp Med Biol*. 2000;485:345-350.
18. Esen B, Gozalan A, Sevindi DF, et al. *Ureaplasma urealyticum*: Presence among Sexually Transmitted Diseases. *Jpn J Infect Dis*. 2017;70:75-79.
19. Frej-Madrzak M, Teryks-Wolyniec D, Jama-Kmiecik A, et al. Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections – Preliminary Report. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*. 2015;24:441-445.
20. 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*. 2019;25:380.e1-380.e7.
21. 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*. 2017;93:424-429.
22. 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*. 2016;16:610.
23. Leung A, Eastick K, Haddon LE, et al. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic urethritis. *Int J STD AIDS*. 2006;17:285-288.
24. Libois A, Hallin M, Crucitti T, et al. 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:e0196217.
25. Markos AR. The incidence of sexually related conditions in asymptomatic versus symptomatic patients. *Int J STD AIDS*. 2007;18:610-612.
26. 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*. 2019;38:81-86.
27. Orellana MA, Gomez-Lus ML, Lora D. Sensitivity of Gram stain in the diagnosis of urethritis in men. Evaluation Study. *Sex Transm Infect*. 2012;88:284-287.
28. 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*. 2011;11 (no pagination):203.
29. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, et al. 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*. 2014;58:631-637.
30. Sarier M. Prevalence of polymicrobial infection in urethritis. *Journal of Urological Surgery*. 2019;6(3):180-183.
31. 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*. 2009;21:63-67.
32. 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*. 2009;20:234-237.
33. 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*. 2018;50:133-139.
34. Underhill G, Hewitt G, McLean L, et al. 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*. 2003;29:17-20.
35. 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*. 2003;30:280-283.
36. Vives A, Cosentino M, Bassas L, et al. 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*. 2021;93:468-474.
37. Yuguero Torres O, Fernandez J, Justribo E, et al. Impact of the SARS-COV-2 Pandemic Lockdown on Sexually Transmitted Urethritis in a Spanish Health Region. *Cureus*. 2021;13:e18921.
38. 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*. 2022;49:360-367.
39. 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*. 2009;28:523-526.
40. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *Int J STD AIDS*. 2017;28:127-132.
41. Guschin A, Ryzhikh P, Rumyantseva T, 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. *BMC Infect Dis*. 2015;15:40.
42. 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*. 2000;11:324-326.
43. 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*. 2015;26:388-392.
44. Hovhannisyán G, von Schoen-Angerer T, Babayan K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains in three regions of Armenia. Multicenter Study. *Sex Transm Dis*. 2007;34:686-688.
45. 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*. 2018;29:157-163.
46. 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*. 2011;119:864-867.
47. 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*. 2008;116:133-138.
48. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Hjelmenvoll 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*. 2009;23(11):1246-1253.
49. Spiller OB, Rees CL, Morris DJ, et al. *Mycoplasma genitalium* prevalence in Welsh sexual health patients: Low antimicrobial resistance markers and no association of symptoms to bacterial load. *Microb Pathog*. 2020;139:103872.
50. Wheeler HL, Skinner CJ, Khunda A, et al. Molecular testing (strand displacement assay) for identification of urethral gonorrhoea in men: can it replace culture as the gold standard? *Int J STD AIDS*. 2005;16:430-432.
51. Chra P, Papaparaskevas J, Papadogeorgaki E, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually-transmitted pathogens among high-risk individuals in Greece. *Germs*. 2018;8:12-20.

52. 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.* 2020;58:24.
53. Salado-Rasmussen K, Tolstrup J, Sedeh FB, et al. 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.* 2022;60:e0236921.
54. 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.* 2009;85:176-179.
55. de Vrieze NHN, Versteeg B, Bruisten SM, et al. 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.* 2017;44:547-550.
56. Hilton J, Azariah S, Reid M. A case-control study of men with nongonococcal urethritis at Auckland Sexual Health Service: rates of detection of *Mycoplasma genitalium*. *Sex Health.* 2010;7:77-81.
57. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect.* 2004;80:289-293.
58. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, et al. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:689-694.
59. 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.* 2010;86:21-24.
60. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, et al. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis.* 2001;32:995-1003.
61. Horner PJ, Thomas B, Gilroy CB, et al. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? *Int J STD AIDS.* 2002;13(10):667-673.
62. Bjørnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis – a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS.* 2000;11:292-296.
63. 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.* 2009;58:895-899.
64. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, et al. *Mycoplasma genitalium* compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect.* 2009;85:438-440.
65. Gambini D, Decleva I, Lupica L, et al. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis.* 2000;27:226-229.
66. Dupin N, Bijaoui G, Schwarzinger M, et al. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:602-605.
67. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. *Sex Transm Infect.* 2009;85:15-18.
68. 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.* 2002;35:1167-1173.
69. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* 2004;31:192-195.
70. Ondondo RO, Whittington WL, Astete SG, Totten PA. Differential association of ureaplasma species with non-gonococcal urethritis in heterosexual men. *Sex Transm Infect.* 2010;86:271-275.
71. 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.* 2011;204:1274-1282.
72. 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.* 2020;96:306-311.
73. Povlsen K, Bjørnelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:97-101.
74. 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.* 2007;34:416-419.
75. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of *Ureaplasma* spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32:e00137-18.
76. 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. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:241-249.
77. 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.* 2018;36:169-171.
78. Ayinde O, Ross JDC. Time to resolution of genital symptoms for uncomplicated gonorrhoea: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2021;97:368-374.
79. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, et al. Clinical profile and co-infections of urethritis in males. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021;156:681-685.
80. Carne CA, Gibbs J, Delaney A, et al. Prevalence, clinical features and quantification of genital non-viral infections. *Int J STD AIDS.* 2013;24:273-277.
81. McMillan A, Manavi K, Young H. Concurrent gonococcal and chlamydial infections among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS.* 2005;16:357-361.
82. 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.* 2014;25:29-39.
83. Tjagar 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:e0242227.
84. 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.* 2012;23:626-631.
85. 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.* 2013;10:199-203.
86. 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.* 2009;45:463-472.
87. 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.* 2013;56:934-942.
88. Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, et al. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis. *mBio.* 2022;13:e0221322.
89. 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.* 2021;73:e1684-e1693.

90. 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:e0201380.
91. 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*. 2013;40:944-949.
92. 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*. 2013;159:401-410.
93. Nacey JN, Delahunt B, Tulloch AG. The assessment of catheter-induced urethritis using an experimental dog model. *J Urol*. 1985;134:623-625.
94. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol*. 2008;15:481-485.
95. Breyer BN, Shindel AW. Recreational urethral sounding is associated with high risk sexual behaviour and sexually transmitted infections. *BJU Int*. 2012;110:720-725.
96. 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;106:63-74.
97. Okeke LI. Soap induced urethral pain in boys. *West Afr J Med*. 2004;23:48-49.
98. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> [Last accessed November 20, 2023].
99. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Harnwegsinfektionen im Kindesalter – Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-004> [Last accessed January 16, 2024].
100. 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.
101. Sarier M, Kukul E. Classification of non-gonococcal urethritis: a review. *Int Urol Nephrol*. 2019;51:901-907.
102. 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*. 2020;47:329-331.
103. 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*. 1997;24:653-660.
104. Krieger JN, Hooton TM, Brust PJ, et al. Evaluation of chronic urethritis. Defining the role for endoscopic procedures. *Arch Intern Med*. 1988;148:703-707.
105. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Hay PE. *Mycoplasma genitalium* in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2004;15:21-25.
106. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother*. 2006;12:283-286.
107. Chandeying V, Skov S, Tabrizi SN, et al. 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;11:235-240.
108. Hananta IPY, van Dam AP, Bruisten SM, et al. 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;7:e016202.
109. 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*. 2012;88:27-31.
110. Ho MK, Lo JY, Lo AC, et al. 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*. 2009;85:322-325.
111. Robert Koch-Institut. Gonokokken-Resistenzsurveillance (Go-Surv-AMR). Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET_inhalt.html [Last accessed December 18, 2023].
112. Sokoll PR, Migliavaca CB, Siebert U, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection among HIV PrEP users: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2023;99:351-359.
113. Kenyon C, De Baetselier I, Vanbaelen T, et al. The Population-Level Effect of Screening for *Mycoplasma genitalium* on Antimicrobial Resistance: A Quasi-Experimental Study. *Sex Transm Dis*. 2021;48:629-634.
114. 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:e0149087.
115. 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;54:2278-2283.
116. Hart T, Tang WY, Mansoor SAB, et al. *Mycoplasma genitalium* in Singapore is associated with *Chlamydia trachomatis* infection and displays high macrolide and Fluoroquinolone resistance rates. *BMC Infect Dis*. 2020;20:314.
117. 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*. 2015;61:1389-1399.
118. Li Y, Le WJ, Li S, et al. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28:1106-1114.
119. 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*. 2007;39:1-6.
120. 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*. 2005;43:127-131.
121. 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*. 2017;28:985-990.
122. 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*. 2000;38:3544-3549.
123. 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*. 2012;39:543-549.
124. 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;39:147-153.
125. Wang QY, Zheng LQ, Li RH, et al. 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*. 2020;34:e23331.
126. 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*. 2009;23:268-276.
127. 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*. 2011;38:603-609.
128. 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*. 2000;38:1105-1112.
 129. 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*. 2019;57:e01125-19.
 130. 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*. 2017;66:134-136.
 131. Dize L, Agreda P, Quinn N, et al. Comparison of self-obtained penile-meatal swabs to urine for the detection of *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *T. vaginalis*. *Sex Transm Infect*. 2013;89:305-307.
 132. 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*. 2016;86:131-135.
 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*. 2013;42:63-67.
 134. Sanchez NO, Perez NF, Martinez SB. Evaluation of the viasure *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistant assay for the simultaneous identification and direct detection of ciprofloxacin susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;104:115798.
 135. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten fluorochinolonhaltigen Antibiotika: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-fluorchinolone.html> [Last accessed December 7, 2023].
 136. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, et al. 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 Resist*. 2019;18:118-121.
 137. 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*. 2020;71:e624-e632.
 138. 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*. 2017;64:250-256.
 139. 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*. 2021;59:e0081921.
 140. Bartoletti R, Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? *Eur Urol Focus*. 2019;5:29-35.
 141. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-187.
 142. Horner P, Blee K, O'Mahony C, et al. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:85-96.
 143. Fifer H, Saunders J, Soni S, et al. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS*. 2020;31:4-15.
 144. Australasian Sexual and Reproductive Health Alliance, Australian Management Guidelines for use in Primary Care. Urethritis - penile. Available from: <https://sti.guidelines.org.au/syndromes/urethritis-penile/> [Last accessed October 23, 2023].
 145. Horner PJ, Blee K, Falk L, et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:928-937.
 146. Anagnrius C, Lore B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Infect*. 2005;81:458-462.
 147. 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*. 2010;21:191-194.
 148. 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*. 2008;19:741-743.
 149. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, et al. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. *Int J STD AIDS*. 2000;11:435-439.
 150. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, et al. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57:17-20.
 151. 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*. 2016;27:63-65.
 152. 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*. 2003;5(1):24-27.
 153. Tait IA, Hart CA. *Chlamydia trachomatis* in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners: routine testing by polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect*. 2002;78:286-288.
 154. van der Veer C, van Rooijen MS, Himschoot M, et al. *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*. 2016;92:83-85.
 155. Mulligan V, Lynagh Y, Clarke S, et al. Prevalence, Macrolide Resistance, and Fluoroquinolone Resistance in *Mycoplasma genitalium* in Men Who Have Sex With Men Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic in Dublin, Ireland in 2017-2018. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sex Transm Dis*. 2019;46:e35-e37.
 156. Ovens KJ, Reynolds-Wright JJ, Cross ELA, et al. High rates of treatment failure for *Mycoplasma genitalium* among men and women attending a sexual health clinic. *BMJ Sexual & Reproductive Health*. 2020;46:132-138.
 157. Schwelbe 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.
 158. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe (AWMF-Register Nr. 059/004). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf [Last accessed October 22, 2020].
 159. Nguyen PTT, Pham HV, Van DH, et al. 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*. 2022;22:607.
 160. 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;21:28-30.
 161. 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. *Sex Transm Dis*. 2019;46:279-286.

162. de Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, et al. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomicin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(5):706-717.
163. 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. *Health Technol Assess*. 2019;23:1-104.
164. Ross J, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:2511-2520.
165. 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.
166. Taylor S, Marrazzo J, Batteiger B, et al. Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhoea. *N Engl J Med*. 2018;379:1835-1845.
167. Bižová 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*. 2024;30(2):211-215.
168. 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*. 2023;50:131-137.
169. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. *N Engl J Med*. 2016;374:2504-2506.
170. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, et al. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol*. 2008;15:837-842.
171. 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*. 2009;58:683-687.
172. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(6):19792.
173. 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;12:1-3.
174. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* (AWMF-Register Nr. 059/005). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf [Last accessed October 22, 2020].
175. Geisler W, Uniyal A, Lee J, et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital *Chlamydia trachomatis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2512-2521.
176. 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*. 1993;31(Suppl E):177-183.
177. 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*. 1993;31(Suppl E):185-192.
178. 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*. 1992;327:921-925.
179. 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*. 1992;68:325-327.
180. 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*. 1995;274:545-549.
181. Steingrímsson O, Ólafsson JH, Thórarinnsson H, et al. Single dose azithromycin treatment of gonorrhoea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis*. 1994;21:43-46.
182. Arnot DJ, Manavi K, McMillan A. Characteristics of younger and older men with urethral chlamydial infection. *Int J STD AIDS*. 2006;17:535-538.
183. 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*. 2002;13:821-825.
184. 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*. 2012;35:215-219.
185. Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, et al. *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*. 2010;48:2231-2234.
186. Desdorf R, Andersen NM, Chen M. *Mycoplasma genitalium* prevalence and macrolide resistance-associated mutations and coinfection with *Chlamydia trachomatis* in Southern Jutland, Denmark. *APMIS*. 2021;129:706-710.
187. Australasian Sexual and Reproductive Health Alliance, Australian Management Guidelines for use in Primary Care. *Mycoplasma genitalium*. Available from: <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium/> [Last accessed December 7, 2023].
188. 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). Available from: <https://www.bashhguidelines.org/media/1198/mg-2018.pdf> [Last accessed November 27, 2020].
189. Chua TP, Danielewski J, Bodyyabadu K, et al. Impact of 16S rRNA Single Nucleotide Polymorphisms on *Mycoplasma genitalium* Organism Load with Doxycycline Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0024322.
190. Horner P, Ingle SM, Garrett F, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94:14-20.
191. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS*. 2008;19:676-679.
192. 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;71:1461-1468.
193. 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;75:813-823.
194. 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;60:1228-1236.
195. 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;68:554-560.
196. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, et al. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:328-335.
197. Glaser AM, Geisler WM, Ratliff AE, et al. Two cases of multidrug-resistant genitourinary *Mycoplasma genitalium* infection successfully eradicated with minocycline. *Int J STD AIDS*. 2019;30:512-514.
198. Trelle S, Shang A, Nartey L, et al. Improved effectiveness of partner notification for patients with sexually transmitted infections: systematic review. *BMJ*. 2007;334:354.

199. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-83;quiz CE1-4.
200. 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:e52845.
201. Sogaard 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:e32538.
202. 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*. 2021;35:1043-1057.
203. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336323/9789241550581-eng.pdf?sequence=1> [Last accessed November 13, 2023].
204. 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.
205. 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*. 2020;20:728.
206. 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*. 2002;360:119-129.
207. 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*. 2017;14:8.
208. 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*. 2019;393:2428-2438.
209. 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*. 2016;316:171-181.
210. 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*. 2023;26:e26049.
211. 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*. 2006;145:564-572.
212. 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*. 2002;29:65-72.
213. Lang AS, An der Heiden M, Jansen K, et al. Not again! Effect of previous test results, age group and reason for testing on (re-)infection with *Chlamydia trachomatis* in Germany. *BMC Infect Dis*. 2018;18:424.
214. 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*. 2016;16:489-499.
215. 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*. 2015;68:337-344.
216. Johnson WD, O'Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *AIDS*. 2018;32:1499-1505.
217. Warner L, Stone KM, Macaluso M, et al. Condom use and risk of gonorrhea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis*. 2006;33:36-51.
218. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP). Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-008> [Last accessed September 28, 2023].
219. Ständige Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epidemiologisches Bulletin*. 2023;3-68.
220. 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*. 2021;19:479-494.
221. Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, et al. Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22:466-478.
222. 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*. 2019;46:676-682.
223. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401-406.
224. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, et al. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2012;106:449-456.

How to cite this article: Werner RN, Vader I, Abunijela S, et al. Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie: Management der Urethritis bei männlichen* Jugendlichen und Erwachsenen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2025;23:254–276.
https://doi.org/10.1111/ddg.15617_g