



8. Fälle von Therapieversagen oder ungewöhnliche Resistenzmuster, insbesondere in Bezug auf Cephalosporine der Gruppe 3 und /oder high-level Azithromycinresistenz (MHK > 4 mg/L), sollen dem Robert Koch-Institut oder dem Konsiliarlabor für Gonokokken in Berlin mitgeteilt werden.

10. Allgemeine Maßnahmen

Nach Abschluss der Behandlung und bei Symptombefreiheit von PatientInnen und ggf. PartnerInnen sollte über 1 Woche kein Geschlechtsverkehr erfolgen.

Die PatientInnen müssen über die Erkrankung, deren Übertragung und mögliche Spätfolgen informiert werden. Hierzu steht auf der Web-Site der DSTIG ein Patienten-Informationsblatt zur Verfügung²¹⁵.

Neben der Information ist die Beratung von zentraler Bedeutung: Eine Gonokokken-Infektion kann für Betroffene eine große seelische Belastung darstellen, verbunden mit Scham und Selbstvorwürfen. Diese Thematik sollte im Beratungsgespräch aktiv aufgegriffen werden, auch um es den Betroffenen leichter zu machen, evtl. frühere SexualpartnerInnen zu informieren und zu einer Behandlung zu motivieren.

Information von SexualpartnerInnen (Benachrichtigung/Notifikation)

Die PartnerInnen-Benachrichtigung (Notifikation) wird für symptomatische und asymptomatische PatientInnen unterschiedlich gehandhabt: Bei symptomatischen PatientInnen sollten alle SexualpartnerInnen der letzten 8 Wochen vor Auftreten der Symptome von der Infektion in Kenntnis gesetzt werden (ggf. der/die letzte SexualpartnerIn überhaupt). Bei asymptomatischen PatientInnen erstreckt sich die Informationsnotwendigkeit auf alle SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate (auch hier ggf. auf den/die letzte PartnerIn überhaupt). Dieser Personenkreis sollte ebenfalls untersucht und ggf. antibiotisch behandelt werden. Gleichzeitig sollte eine Untersuchung und Beratung hinsichtlich begleitender STI (Chlamydien, Syphilis, HIV) erfolgen.

Es kann damit gerechnet werden, dass etwa ein Drittel der aufgrund von Partnerbenachrichtigung durchgeführten Gonorrhoe-Diagnostik positiv verläuft²¹⁶.

11. Therapiekontrolle

Eine Kontrolluntersuchung wird generell nach jeder Gonorrhoe-Behandlung empfohlen. Sie sollte 4 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden - am besten mittels Kultur in Kombination mit einem NAAT^{40,116}.

Wenn dies aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich ist, sollte zumindest bei folgenden Konstellationen eine Kontrolle erfolgen (mod. nach⁴⁰):

- Persistierende Symptome: Wiederholung von Kultur frühestens nach 3 Tagen und NAAT frühestens ab 4 Wochen nach Beendigung der Erstbehandlung
- Primär asymptomatische Infektion (pharyngeal, anal): Kultur und NAAT

- Therapie mit alternativem Schema: Kultur und NAAT
- Vor und nach erneuter Behandlung bei Therapieversagen, immer Kultur und NAAT!

Für NAATs zur Diagnostik der Gonorrhoe wurde in einzelnen Studien gezeigt, dass diese in den meisten Fällen innerhalb von 2 Wochen nach erfolgreicher Therapie negativ werden²¹⁷⁻²²¹. In Therapieverlaufskontrollen mit kommerziellen NAATs sind 95% der Patienten 6 Tage nach Therapiebeginn negativ bei Verwendung RNA-basierter NAATs bzw. 9 Tage bei Verwendung DNA-basierter NAATs. Bei rektalen Infektionen ist eine Clearance in der Regel schneller nachweisbar als bei zervikalen und urethralen Infektionen²¹⁷. In einer Studie zur Behandlung pharyngealer und rektaler Gonokokken Infektionen war bei 8% der Probanden Gonokokken DNA 14 Tage nach Therapieende in pharyngealen und rektalen Abstrichproben noch nachweisbar²¹⁹. Eine weitere Therapieverlaufsstudie bei Frauen mit Gonokokken und /oder *C. trachomatis* positiven vaginalen Abstrichen beschreibt eine mediane Dauer bis zum ersten negativen PCR Ergebnis von 7 Tagen (Bandbreite 0-76 Tage) für Gonokokken und 9 Tagen (Bandbreite 0-84 Tage) für *C. trachomatis*. Nach 4 Wochen waren 95% der Probanden in der Gonokokken PCR negativ. Für *C. trachomatis* ergab sich ein vergleichbarer Anteil negativer Probanden von 94.3% nach 6 Wochen²¹⁸. Generell kann somit bei klinischem Ansprechen oder asymptomatischer Infektion ein Abstand von 4 Wochen nach Therapieende als geeigneter Zeitpunkt zur Therapiekontrolle mittels NAAT empfohlen werden. Wenn die Abheilung einer gleichzeitig vorliegenden Chlamydien-Infektion kontrolliert werden soll, verlängert sich dieser Zeitraum aufgrund der intrazellulären Erreger auf 6-8 Wochen (vgl. Leitlinie Infektionen mit Chlamydia trachomatis, AWMF)¹¹².

Bei Verdacht auf Therapieversagen oder Nachweis eines ungewöhnlichen Resistenzmusters (insbesondere Resistenz gegen Cephalosporine, Azithromycin oder bei Multiresistenz) sollen zeitnah das deutsche Konsiliarlabor für Gonokokken (Prof. P. Kohl, Frau Dr. Buder, <http://www.vivantes.de/vivantes-leben-in-berlin/knk/derma/konsiliarlabor-gonokokken/fachinformationen/>) oder das Robert Koch-Institut informiert werden.

Ein Therapieversagen nach WHO¹⁰⁷ (siehe auch^{37,108,109}) liegt vor, wenn nach einer adäquaten kalkulierten Therapie mit einem Cephalosporin der empfohlenen Dosis noch Gonokokken nachweisbar sind **und** während dieser Zeit kein erneuter Sexualkontakt stattgefunden hat. Der Nachweis erfolgt im gefärbten Abstrich oder in der Kultur frühestens 72 h nach Beendigung der Therapie oder im NAAT frühestens 4 Wochen nach Behandlungsende.

Doxycyclin	2 x 100 mg/Tag oral	14 Tage
Die Schemata 1 und 3 können zusätzlich mit Metronidazol kombiniert werden, um eine gute Anaerobierwirksamkeit zu erreichen (Kombination 1) bzw. diese noch zu steigern (Kombination 3). Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden: 1,5 g oral einmalig, gefolgt von einer zweiten Dosis nach einer Woche.		

Schwere Form

Wirkstoffkombinationen	Dosierung	Behandlungsdauer
1. Ceftriaxon ¹ plus Metronidazol plus Doxycyclin	1 x 2 g/Tag i.v. 2x500 mg/Tag (i.v. oder oral) 2x100 mg/Tag, möglichst oral	# (siehe Legende) # (siehe Legende) 14 Tage
2. Piperacillin/Tazobactam plus Doxycyclin	4,0 g/0,5 g alle 8 h i.v. 2 x 100 mg/Tag, möglichst oral	# (siehe Legende) mind. 14 Tage
Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden. Bei der schweren Form der PID ist folgende Dosierung zu erwägen: 500 mg i.v./Tag über ein bis zwei Tage, dann je 250 mg oral für fünf weitere Tage.		

Legende zu den Tabellen

¹ Das Risiko einer Penizillin-Kreuzallergie ist bei Cephalosporinen der 3. Generation zu vernachlässigen. Bei entsprechender Anamnese kann die Therapie unter Überwachung und nach entsprechender Aufklärung der Patientin erfolgen.

Die Dauer der Therapie sollte für diese Medikamente von der Klinik abhängig gemacht werden. Faustregel: Absetzen der i.v.-Behandlung frühestens 24 Stunden nach deutlicher klinischer Besserung; Behandlungsdauer mind. 7, in der Regel nicht mehr als 14 Tage.

Bei Chlamydieninfektionen ist wie bei allen STI eine Partneruntersuchung und ggf. Therapie obligat. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen. Die Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass während einer laufenden Behandlung sexuelle Kontakte vermieden werden müssen, denn das Risiko einer Reinfektion ist hoch. Kontrolluntersuchungen, von deren Zuverlässigkeit vermutlich erst mehrere Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie ausgegangen werden kann, erscheinen nach 8 Wochen ratsam. Eine grundsätzliche Empfehlung zur Kontrolle besteht in der Schwangerschaft sowie bei Verdacht auf Therapieversagen, Reinfektion oder Non-Compliance – vgl. Kap. 5.1.5)

4.3 Genitale Chlamydien-Infektionen in der Schwangerschaft

4.3.1 Klinik bei den Müttern

Schwangerschaftsrisiken

Klinik und Diagnostik der Zervizitis durch Chlamydien in der Schwangerschaft entsprechen jener bei Nichtschwangeren (siehe 4.2.1 u. 4.2.2). Die Infektion der Zervix, womöglich auch die chronische präkonzeptionelle Endometritis (110), stellen ein nicht unerhebliches Risiko für den Ausgang der Gravidität und für das Neugeborene dar. Gesichert erscheint, dass die Erkrankung zur Frühgeburtlichkeit und damit zur perinatalen Morbidität sowie Mortalität beiträgt. (110-117) Einige Studien sehen sie auch mit vorzeitigem Blasensprung, (111, 116, 118, 119) Chorioamnionitis (115, 120) und niedrigem Geburtsgewicht (117, 121) vergesellschaftet. Problematisch ist, dass

5.1.3 *Chlamydia trachomatis*

Für die Therapie sind in erster Linie Doxycyclin und Azithromycin geeignet. In Metaanalysen wurde eine bessere Wirksamkeit von Doxycyclin gegenüber Azithromycin beschrieben, insbesondere bei anorektalen Infektionen (Kong et al. 2014, Kong et al. 2015). Nachfolgend wird daher Doxycyclin als Therapie der ersten Wahl empfohlen (Schwangerschaft: Azithromycin). Aufgrund des in den o.g. Studien schlechteren Ansprechens der 1 g Azithromycin Einzeldosis im Vergleich zu Doxycyclin (2x100 mg/Tag, 7 Tage) wird im Fall der Azithromycin Behandlung die Dosierung von 1,5 g empfohlen. Zudem wird in der Leitlinie der Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten ebenfalls eine Azithromycin-Dosierung von 1,5 g in der Kombination mit Ceftriaxon empfohlen, die darauf abzielt, zusätzlich vorliegende Chlamydien mit zu erfassen.

Eine Therapieverlaufskontrolle ist generell ratsam und wird insbesondere bei Infektion in der Schwangerschaft, Patient*innen mit unsicherer Therapieadhärenz oder weiter bestehender Symptomatik empfohlen. Sie sollte als NAAT nicht früher als 6-8 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt werden, um den Nachweis residueller DNA abgetöteter Erreger zu vermeiden.

Tabelle 9: Antibiotische Therapie der Infektion mit *Chlamydia trachomatis*

Klinische Manifestation	Therapie der ersten Wahl	Alternativen
Unkomplizierte urogenitale, anorektale oder oropharyngeale Infektion	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. 7d (bei gleichzeitigem Vorliegen einer Gonorrhoe: Ceftriaxon 1-2 g i.v/i.m in Kombination mit Azithromycin 1x 1,5 g p.o. einmalig) Schwangerschaft und Stillzeit: Azithromycin ⁴² 1,5 g p.o. einmalig [Doxycyclin ab SSW 16 (15+0) kontraindiziert; Stillen möglich]	Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig ⁴³ Erythromycin 500 mg 4xtgl. p.o. 7d oder Erythromycin 500 mg 2xtgl. p.o. 14d ⁴⁴
Erwachsenen-Konjunktivitis	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. 7d oder Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig oder Azythromycin 500 mg/ Tag p.o 3d Neugeborene: Erythromycin (als Ethylsuccinat in einer Dosierung von 40-50, als Estolat von 30-40 mg/kg oral pro Tag) für 14 Tage	Azithromycin (10 mg/kg KG einmalig oder 1xtgl. für 3 Tage)

⁴² Wie Anmerkung 41

⁴³ Bei Co-Infektion mit *M. genitalium* besser Azithromycin p.o. über 5 Tage (Tag 1: 500 mg; Tage 2–5: 250 mg)

⁴⁴ Cave: Kontraindikation Erythromycinstolat in der Schwangerschaft wegen Hepatotoxizität

2016 European guideline on Mycoplasma gen. infections

TOC =
test of cure

- A TOC should be routinely performed in all patients due to the high prevalence of macrolide resistance either present pre-treatment or developing during treatment with azithromycin and in the absence of routine testing for fluoroquinolone resistance [III; B]. This recommendation differs from the BASHH and CDC guidelines^{58,59} where TOC for asymptomatic cases is not recommended. However, it is a clinical experience that many patients enter a stage of few or no symptoms after treatment, but with persistent carriage and subsequent risk for spread of resistance in the community. Test of cure samples should be collected no earlier than three weeks after start of treatment [III, B]. In patients responding to treatment, *M. genitalium* will be undetectable within one week in most patients, but tests may become temporarily false negative in patients failing treatment.⁶⁰

Acknowledgements:

Paddy Horner, Keith Radcliffe, Henry de Vries, Anne Olsen, and Gilbert Donders are thanked for comments to the guideline.

Proposed guideline review date: 2018

Composition of Editorial Board:

http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf

List of contributing organizations:

<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.ht>

Qualifying statement:

Decisions to follow these recommendations must be based on professional clinical judgement, consideration of individual patient circumstances and available resources. All possible care has been undertaken to ensure publication of the correct dosage of medication and route of administration. However, it remains the responsibility of the prescribing clinician to ensure the accuracy and appropriateness of the medication they prescribe.

DSTIG - Leitfaden STI Therapie
 2. Auflage Version 2.1 2014/2015

Erkrankung	Bel...	Standardtherapie	Alternativen	Diagnose
Nichtgonor-rhoische (Non-Ng) Urethritis	Symptomatische akute Urethritis ohne nachweisbare Gonokokken im mikroskopischen Abstrich	• Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7-10d (Nicht bei Schwangeren)	• Azithromycin p.o. über 5 Tage (Tag 1: 500 mg; Tage 2-5: 250 mg).	• Mikroskopie urethraler Ausstrich, NAAT für C. trachomatis und N. gonorrhoeae. Symptomatische Urethritis soll behandelt werden, ohne Labordiagnostik abzuwarten
Nichtgonor-rhoische nichtchlamydien (Non-Ng/-Cl) Urethritis	Rezidivierende Urethritis mit negativer NAAT für Chlamydien und Gonokokken	• Wenn primär mit Doxycyclin behandelt: Azithromycin p.o. 5d (Tag 1: 500 mg; Tage 2-5: 250 mg) * • Wenn primär mit Azithromycin behandelt: Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7-10d	• Wenn rezidivierende Urethritis oder positiv NAAT für Mycoplasma genitalium nach 5 Tagen Azithromycin: Moxifloxacin 400 mg 1x tgl. p.o. 7d	• Wenn möglich NAAT für Mycoplasma genitalium. Falls positiv: 4-6 Wochen nach Behandlung mit NAAT kontrollieren.
Ureaplasma urealyticum	Diagnostik nur bei rezidivierender nichtgonorrhoeischer Chlamydien und Mycoplasma genitalium negativer Urethritis	• Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7d	• Clarithromycin 500 mg 2x tgl. p.o. 7d (in der Schwangerschaft gut verträglich, keine Zulassung) • Azithromycin 1,5 g einmalig p.o. (Resistenzen sind beschrieben)	• NAAT: Der Test sollte zwischen U. urealyticum und U. parvum differenzieren, da für eine Urethritis (Gonokokken und Chlamydien negativ) in erster Linie U. urealyticum in Betracht kommt. Kultur unterscheidet nicht zwischen Ureaplasma parvum (manchmal pathogen) und Ureaplasma urealyticum
Mykoplasma genitalium	Urethritis pos. in NAAT für M. genitalium	• Azithromycin initial: 500 mg p.o. 2-5d bzw. 250 mg p.o. 7d Therapiekontrolle! Cave: Resistenz	• Moxifloxacin 400 mg 1x tgl. p.o. 7-10d (bei Azithromycinresistenz)	• NAAT (Material: Abstrich (wie Kultur), Erststrahlurin) Therapiekontrolle 4-6 Wochen nach Therapiebeginn!

Abklärung weiterer STI

Chlamydien, Non-Ng/-Cl
 Urethritis, U. urealyt.
 M. genital.

Leitlinien-Detailansicht

Angemeldetes Leitlinienvorhaben

Registernummer 059 - 007

Klassifikation S2K

Mykoplasmen, Ureaplasmen

Anmeldedatum:	09.07.2018
Geplante Fertigstellung:	31.12.2019
Gründe für die Themenwahl:	Epidemiologie, Resistenzsituation, neue diagnostische Verfahren
Zielorientierung der Leitlinie:	1. Verbesserung der Diagnostik von Mykoplasmen, Ureaplasmen 2. Vermittlung der Wertigkeit von positiven Testbefunden. 3. Einordnung zu Therapieindikationen, 4. Verbesserung der Therapie 5. Verminderung von Resistenzen
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien anderer Fachgesellschaften:	Pneumonie, ambulant erworben, Behandlung und Prävention von erwachsenen Patienten Akute Otitis media Infektionen mit Chlamydia Trachomatis
Anmelder bei der AWMF (Person):	Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG) - Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit Visitenkarte
Beteiligung weiterer AWMF-Gesellschaften:	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Visitenkarte Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPF) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Visitenkarte Gesellschaft für Virologie e.V. (GFV) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI) Visitenkarte Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA) Visitenkarte Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) Visitenkarte
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen:	Kompetenznetz HIV/AIDS Robert Koch-Institut (RKI) Deutsche AIDS-Hilfe (DAH) Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ e.V.) Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung der Frau e.V. (ÄGGF)
Leitliniensekretariat:	Frau S. Schluck WIR Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin Bleichstraße 12 44878 Bochum Tel.: 0234-509-8923 Fax.: 0234-509-8924 e-Mail senden
Koordination:	PD Dr. Thomas Meyer
Adressaten:	Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer
	Diskussion und Abstimmung der Empfehlung im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation - Konsensuskonferenz, nominaler Gruppenprozess. Die unabhängige Moderation ist dadurch gewährleistet, dass der Moderator keinerlei

Bei klinischem Verdacht oder zum Ausschluss einer Syphilis soll zunächst ein erregerspezifischer Suchtest durchgeführt werden. Geeignet hierfür sind TPPA, TPHA, TPLA oder andere polyvalente Immunoassays.

Ist der Suchtest reaktiv, soll ein spezifischer Bestätigungstest mit einem alternativen Antigenkonzept (FTA-Abs Test, IgM/IgG ELISA, IgG/IgM Westernblot, bei TPPA-/TPHA-Screening auch polyvalenter Immunoassay und vice versa bei Immunoassay-Screening auch TPPA-/TPHA) nachgeschaltet werden.

Bei positivem Bestätigungstest soll zur Unterscheidung einer Seronarbe von einer behandlungsbedürftigen Syphilis eine Bestimmung der Aktivitätsparameter (Cardiolipin-Antikörper, treponemenspezifisches IgM) durchgeführt werden.

Besteht der Verdacht auf eine sehr frühe Primärsyphilis (diagnostisches Fenster) soll gleichzeitig zum polyvalenten Suchtest ein spezifischer IgM-Test durchgeführt werden.

Besteht der Syphilisverdacht trotz negativem IgM-Nachweis (und negativem Syphilis-Suchtest) weiter, sollen beide Tests nach 2 Wochen wiederholt werden.

Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer STI (Serologien für HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C, Abstrichdiagnostik für Chlamydien und Gonokokken) angeboten werden.

5.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion

Da es unter Therapie noch zu signifikanten Titeranstiegen kommen kann (Holman et al. 2012), sollte der serologische Befund 3-4 Wochen nach Einleitung der Antibiotikatherapie (gleichzeitig mit der Überprüfung der Abheilung eventueller klinischer Befunde) als Ausgangswert für nachfolgende Verlaufskontrollen kontrolliert werden. Sinnvoll ist die quantitative Antikörperbestimmung mit dem VDRL-/RPR-Test, dem 19S-IgM-FTA-Test oder dem IgM-ELISA und zusätzlich auch dem TPPA-/TPHA-Test oder einem anderen quantitativen (IgG-) Testverfahren, das treponemenspezifische Antikörper nachweist. Die erneute qualitative Untersuchung mit Bestätigungstests ist unnötig. Für die weiteren Verlaufskontrollen werden im ersten Jahr nach Therapie dreimonatige Intervalle empfohlen. Die Notwendigkeit weiterer Verlaufskontrollen über einen längeren Zeitraum ist dann ggf. im Einzelfall zu entscheiden.

Nach Behandlung einer Erstinfektion im Primär- oder Sekundärstadium wird ein Abfall des Lipoidantikörpertiters um bis zu vier Titerstufen innerhalb eines Jahres als Hinweis auf eine adäquate Therapie angesehen (Workowski et al. 2010). Es ist jedoch zu beachten, dass dieses Kriterium nicht allgemeingültig ist, da die Antikörperkinetik sehr variabel verlaufen kann und abweichende Verläufe mit geringerem Titerabfall oder auch längerfristiger Lipoidanti-