

ROGER DUMKE, DRESDEN

Resistenz bei Mycoplasma genitalium Situation und Testung

Trotz begrenzter epidemiologischer Bedeutung ist *M. genitalium* eine Herausforderung in der klinischen Praxis. Die Ursache liegt in einer schnellen Ausbreitung von Resistenzen gegenüber den vorrangig empfohlenen Antibiotika. Die Behandlung der Infektionen wird zunehmend kompliziert.

Die antibiotische Therapie von Infektionen durch Mykoplasmen/Ureaplasmen ist grundsätzlich schwierig. So liegt durch das Fehlen der bakteriellen Zellwand eine intrinsische Resistenz gegenüber Betalaktamantibiotika vor. Alle nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen daher Makrolide (ML) und Fluorchinolone (FC) zur Behandlung von Infektionen durch *M. genitalium*. Weitere relevante und in der Wirksamkeit geprüfte Antibiotika (Doxycyclin, Pristinamycin, Minocyclin) sind in ihrer Effizienz begrenzt (ca. 35% Eradikation bei Anwendung von Doxycyclin) oder eingeschränkt verfügbar, so dass der Empfindlichkeit der zirkulierenden Stämme gegenüber den beiden vorrangig empfohlenen Behandlungsoptionen eine besondere Bedeutung für die Therapie zukommt.

Resistenz-Mutationen

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand wird die Resistenz eines *M. genitalium*-Stammes ausschließlich durch Punktmutationen in den bakteriellen Zielstrukturen der Antibiotika (ML: 23S rRNA bzw. FC: Topoisomerase ParC) vermittelt. Damit ist eine relativ unkomplizierte molekulare Testung der Empfindlichkeit möglich. Kommerzielle Systeme zur Prüfung der ML- und FC-Resistenz sind inzwischen verfügbar; ihre breite Anwendung in der Routinediagnostik wird jedoch durch die fehlende Abrechenbarkeit dieser Untersuchungsleistung eingeschränkt. Phänotypische Resistenzbe-

stimmungen bleiben bisher durch die komplizierte und langwierige Kultivierung von klinischen Isolaten auf weltweit wenige Referenzzentren begrenzt.

Die in der Praxis häufigen Basenaustausche an den Positionen 2063 oder 2064 der 23S rRNA führen zu ML-resistenten Stämmen und damit wahrscheinlich zum Therapieversagen. Dagegen ist die Bewertung von Mutationen im parC-Gen hinsichtlich der klinischen Relevanz schwieriger. Der relativ häufig vorkommende Aminosäureaustausch S83I sowie die verschiedenen Austausch von D57 im ParC-Protein werden jedoch als ursächlich für eine FC-Resistenz angesehen. Die klinische Konsequenz weiterer Mutationen in der Antibiotikabinderegion von ParC ist nicht abschließend geklärt. Nach Behandlung mit Minocyclin und Pristinamycin sind nur vereinzelt Therapieausfälle beschrieben. Die Ursache(n) des Vorliegens einer möglichen Resistenz ist Gegenstand laufender Studien (möglicherweise Mutationen der 16S rRNA), so dass momentan eine molekulare Testung der Empfindlichkeit eines Stammes gegenüber diesen Antibiotika nicht möglich ist.

Immer häufiger

Eine aktuelle Meta-Analyse ergab, dass, in Abhängigkeit von der Region, international inzwischen mittlere Resistenzraten von 30% (ML) bzw. 10% (FC) gemessen werden. Für Europa war in den letzten Jahren ein Anstieg beider Werte festzu-

Region/Land	Empfehlung zur Resistenzbestimmung	Empfehlung zur Durchführung eines test of control (ToC)
WHO	ja (wenn verfügbar)	nicht erwähnt
Europa	ja (Makrolide)	ja (≥3 Wochen nach Abschluss der Therapie)
UK	ja (Makrolide)	ja (bei persistierenden Symptomen)
USA	ja (wenn verfügbar)	ja (wenn Resistenztestung nicht verfügbar und Moxifloxacin nicht einsetzbar)
Australien	ja (wenn verfügbar)	ja (bei persistierenden Symptomen und /oder Risiko einer Reinfektion)
Südkorea	ja (Makrolide)	ja (≥3 Wochen nach Abschluss der Therapie)

Tabelle 1: Ausschnitte aus den Empfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien zur Behandlung von *M. genitalium*-Infektionen.

stellen. Eigene Untersuchungen in Deutschland haben gezeigt, dass in Risikopopulationen (MSM, HIV-positive Personen, Sexarbeiter:innen) mit Resistenzraten von 80% bzw. 30% gegenüber ML bzw. FC zu rechnen ist. Während die Rate der ML-Resistenz in dieser Gruppe über die vergangenen Jahre weitgehend unverändert blieb, hat sich die Empfindlichkeit gegenüber FC verringert. Unter Heterosexuellen ohne bekanntes Risikoprofil liegen die Raten signifikant niedriger, erreichen mit 40% bzw. 12% jedoch inzwischen ebenfalls ein besorgniserregendes Niveau (Daten aus bundesweiten

Einsendungen an das Konsiliarlabor). FC-resistente Stämme sind in der Regel auch ML-resistent, so dass die Rate doppelresistenter Stämme unter diesen Patienten bei gegenwärtig ca. 10% liegt. Durch die genannten Häufigkeiten einer Resistenz bei den in Deutschland zirkulierenden Stämmen ist eine Antibiotikatherapie ohne vorherige molekulare Empfindlichkeitstestung kaum noch sinnvoll. Dieser - auch international bestätigten Tatsache - tragen die Leitlinien zur Behandlung von *M. genitalium*-Infektionen Rechnung und empfehlen übereinstimmend eine entsprechende Testung (Tab. 1 siehe vorherige Seite). Nach europäischer Leitlinie ist darüber hinaus grundsätzlich eine Prüfung des therapeutischen Erfolgs (ToC) vorzunehmen.

Kostenlos testen

Aufgrund der gegenwärtigen Situation bietet das Konsiliarlabor für Mykoplasmen bei bereits durchgeführtem *M. genitalium*-Nachweis und vorgesehener Therapie im Rahmen der vom Robert Koch-Institut zur Verfügung gestellten Mittel kostenlos eine molekulare Resistenztestung an (vorzugsweise aus *M. genitalium*-positiver DNA, jedoch auch aus geeignetem klinischem Material, wie urogenitalen, pharyngealen oder rektalen Abstrichen bzw. Urin). Das Ergebnis liegt in der Regel 3-4 Arbeitstage nach Probeneingang vor.

Abschließend ist festzustellen, dass unter den gegebenen Bedingungen nur eine Resistenz-geleitete Therapie zu einer Verringerung der Gefahr nicht mehr behandelbarer *M. genitalium*-Infektionen führen wird.

Literatur beim Verfasser:
Dr. Roger Dumke
TU Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
Konsiliarlabor des Robert Koch-Instituts für Mykoplasmen, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden
E-Mail: roger.dumke@ukdd.de

TOBIAS GLAUNSINGER, BERLIN

Mycoplasma genitalium-Resistenz Eine Langzeit-Studie aus Berlin

Im zeitlichen Verlauf findet sich eine deutliche Zunahme der Makrolid- und Chinolon-resistenten Stämme - insbesondere bei MSM. Bereits heute sind - zumindest in Berlin - bis zu ein Drittel der MG-Stämme bei MSM potentiell gegen beide Klassen resistent.

Die Langzeitstudie zur Resistenz von *Mycoplasma genitalium* (MG) wird seit 2017 in einer Berliner Schwerpunktpraxis für HIV/Aids und STI (Praxis Prenzlauer Berg, Dr. Tobias Glaunsinger) durchgeführt. In den ersten Jahren 2017 bis 2019 wurden zahlreiche in die Studie eingeflossene MG-Isolate im Rahmen von Screening-Untersuchungen asymptomatischer Personen gewonnen. Seit 2020 erfolgten die Testungen auf MG jedoch vorwiegend gezielt im Rahmen der Differenzialdiagnose bei klinisch symptomatischen urogenitalen Entzündungen und/oder bei sexuellen Kontaktpersonen von Menschen mit einer MG-Infektion. Dies reflektiert die klare Warnung von Experten vor unkritischen Screenings auf MG [17]. Zwischenauswertungen wurden 2019 [18] und im Rahmen des Deutschen STI-Kongresses 2024 vorgestellt. Jetzt erfolgte im Rahmen des Kongresses für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin 2026 ein Update aller erhobenen Befunde im Zeitraum August 2017 bis Dezember 2025.

Kollektiv

Im Rahmen des Update wurden insgesamt 567 MG-Isolate berücksichtigt, für die mit mindestens einem Verfahren (Sequenzierung und/oder PCR) eine erfolgreiche Resistenztestung für mindestens eine Medikamentenklasse (Makrolide/Chinolone) erfolgreich durchgeführt wer-

den konnte. Diese Isolate stammen von 398 Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben (70,2%), von 97 ausschließlich heterosexuell aktiven Männern (17,1%) sowie von 72 Frauen mit verschiedenen sexuellen Orientierungen (12,7%). Aufgrund mehrfacher Beschreibungen eines häufigeren Auftretens von Resistenzen bei MSM [19, 20], wurden Resistenzmutationen bei (MSM) und heterosexuellen Männern sowie Frauen (MSW+F) getrennt betrachtet. Die zweite Gruppe der heterosexuellen Personen wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht weiter aufgeschlüsselt. Um die Veränderungen der Resistenzsituation im Lauf der Zeit darzustellen, wurden drei Intervalle mit Hinblick auf den Zeitpunkt ihres klinischen Auftretens miteinander verglichen: August 2017 bis Ende 2019 (17-19), 2020 bis 2022 (20-22), 2023 bis 2025 (23-25).

Resistenztestung

Mycoplasma genitalium kann nur mit sehr großem Aufwand im Labor angezüchtet werden [2]. Resistenztestungen erfolgen daher in Routinelabors ausschließlich durch den Nachweis von Mutationen im Erbgut des Erregers. Diese genotypischen Analysen erfolgten bei unseren Proben zwischen 2017 und 2023 vorwiegend im Konsiliarlabor mittels Sequenzierung der Region V der 23S rRNA (Macrolide Resistance Deter-

mining Region) sowie der Quinolone Resistance Determining Region im parC-Gen der MG-Isolate. Ab 2019 kamen zusätzlich, seit 2024 nahezu ausschließlich Untersuchungen mittels kommerzieller, auf der Detektion von Punkt-Mutationen im 23S rRNA- (Allplex™ MG & AzIR Assay, Firma Seegene) bzw. parC-Gen basierender PCR-Tests (Allplex™ MG & MoxiR Assay, Firma Seegene) hinzu. Diese erfolgten im Institut für Medizinische Diagnostik Berlin sowie im Medizinischen Infektiologiezentrum Berlin.

Resistenz-assoziierte Mutationen

Resistenzen von Mycoplasma genitalium gegen eine Makrolid-haltige Antibiotikatherapie konnten von mehreren Autoren mit gut definierten Mutationen an den Positionen 2058 und 2059 in der Region V des 23S rRNA-Gens assoziiert werden [3-5]. Diese führen in vitro zu einer bis zu 10.000-fachen Erhöhung der MIC gegen Azithromycin [6], sind regelmäßig in Isolaten nach Versagen einer Makrolid-haltigen Therapie nachweisbar [7] und ihr prätherapeutisches Vorhandensein ist stark mit einem Therapieversagen assoziiert [5]. Gut belegt sind sowohl eine Transmission derartiger Resistenzmutationen tragender MG-Stämme als auch eine De-Novo-Selektion solcher nach Versagen einer Makrolid-haltigen Therapie [8]. Im Gegensatz zu diesen klar beschriebenen Einzelmutationen bei der Makrolid-Resistenz ist die Bewertung genetischer Veränderungen, die zu einer Resistenz gegen Chinolone führen, nicht so eindeutig. Chinolone inhibieren die Gyrase und Topoisomerase IV der Bakterien. Beide Enzyme bestehen aus jeweils zwei Subunits (Gyrase: gyrA und gyrB, Topoisomerase IV: parC und parE), welche aufgrund ihrer Entwicklung aus gemeinsamen Vorgängerenzyemen eine hohe genetische Ähnlichkeit

aufweisen. Mehrfach wurden Mutationen im parC-Gen der Topoisomerase IV mit einem verringerten therapeutischen Ansprechen von M. genitalium auf Moxifloxacin- und Sitafloxacin-haltige Therapien assoziiert [9]. Hierbei stellt die G248T (S83I)-Mutation die wichtigste Resistenzmutation dar [10,11]. Weitere, klar mit einem Therapieversagen assoziierte parC-Mutationen sind A247C und T249G (S83R) sowie G259A (D87N) und G259T (D87Y).

Etwa 60% aller MG-Isolate mit der „hot spot-Mutation“ G248T (S83I) sind klinisch gegen Moxifloxacin resistent [12]. Der Ausschluss einer G248T (S83I)-Mutation ist hoch prädiktiv für eine erfolgreiche Eradikation der MG-Infektion mit Moxifloxacin. In einer Untersuchung konnten 97% der MG-Isolate ohne G248T (S83I)-Mutation mit einer Moxifloxacin-haltigen Therapie eradiziert werden [13]. Dennoch können auch etwa 40% der Isolate trotz Nachweis einer G248T (S83I)-Mutation mit Moxifloxacin geheilt werden [13]. Einige Untersuchungen legen nahe, dass Mutationen im gyrA-Gen den Effekt von parC-Mutationen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber modernen Fluorchinolonen modifizieren können [11,14]. So war der gleichzeitige Nachweis von gyrA-Mutationen (Positionen M95 und D99) – zusammen mit einer G248T (S83I)-Mutation – mit einer nahezu doppelt so hohen Rate an Therapieversagen gegen Moxifloxacin (81,2%) assoziiert, als der singuläre Nachweis von

G248T (S83I) [9]. Im Gegensatz dazu ist die Mutation G248A (S83N) sehr wahrscheinlich nicht mit einer Chinolon-Resistenz assoziiert [15,16]. Diese wird jedoch bei der Interpretation des Allplex™ MG & MoxiR Assay der Firma Seegene als mit einer Moxifloxacin-Resistenz einhergehend interpretiert. In meiner Auswertung wurden die Isolate, in welchen die G248A-/S83N-Mutation nachgewiesen wurde, als Chinolon-sensibel bewertet.

Aufgrund der nicht sicheren Vorhersagbarkeit eines klinischen Nicht-Ansprechens auf eine Behandlung anhand der Ergebnisse eines genotypischen Resistenztests verwende ich als Ergebnis der Resistenztestung nicht die Bewertung „resistent“, sondern „Nachweis resistenzassoziierter Mutationen“.

Resistenzen

Die drei häufigsten, mit einer Makrolid-Resistenz assoziierten Mutationen, waren A2059G- (56,2%), A2058G- (22,6%) und A2058T (18,2%). Bei den mit einer Chinolon-Resistenz assoziierten Mutationen waren am häufigsten G248T (S83I) (71,6%) und G259A

Tab 1. Resistenzassoziierte Mutationen in der Gesamtpopulation über den Gesamtzeitraum

Target	Mutation Nukleotid (Aminosäure)	Häufigkeit n (%)
23S rRNA	A2059G	226 (56,2%)
	A2058G	91 (22,6%)
	A2058T	73 (18,2%)
	A2059T	1
parC	Andere	11
	G248T (S83I)	96 (71,6%)
	G259A (D87N)	27 (20,1%)
	G248A (S83N)*	15 (2,6%)
	G259T (D87Y)	8 (1,4%)
	G259C (D87H)	1
	A260G (D87G)	1
	Andere	1

* nicht als resistenzassoziiert gewertet

(D87N-) (20,1%) nachweisbar. Die in 2,6% aller parC-Mutationen am dritthäufigsten auftretende G248A (S83N) wurde – wie oben dargelegt – nicht als resistenzassoziiert gewertet (Tab.1). Über alle Patient*innen und über den gesamten Zeitraum hinweg trugen 402 der 567 Isolate Mutationen, die mit einer Makrolid-Resistenz (70,9%) und 134 Mutationen, die mit einer Chinolon-Resistenz (23,6%) assoziiert sind. In 115 Fällen (20,3%) lag genotypisch der Verdacht auf eine Doppelresistenz gegenüber Makroliden und Chinolonen vor.

Doppel-Resistenz

Bezogen auf die Gruppe der MSM waren im Gesamtzeitraum 82,7% der Isolate Makrolid-, 26,1% Chinolon- und 23,1% doppelt resistent. In der Gruppe der heterosexuellen Männer und Frauen (MSW+F) waren die Resistenzraten mit 43,2% Makrolid-, 17,8% Chinolon- und 13,6% Doppel-Resistenz jeweils signifikant geringer (Chi2-Test) (Tab.2). Betrachtet man die Entwicklung der Häufigkeit des Nachweises resistenter Isolate, so zeigen sich signifikante Anstiege der Häufigkeit Chinolon- und doppelresistenter Isolate in der Gesamtgruppe untersuchter Patient*innen. Hierbei stieg der Anteil Chinolon-resistenter Isolate von 9,8% im Zeitraum 2017-2019 auf 23,2% in 2020-2022 und auf 32,9% im Zeitraum 2023-2025. Doppelt resistente Isolate stiegen von 8,6% (17-19) auf 20,0% (20-22) und 28,1% (23-25). Die Anstiege vom Zeitraum 2017-19 im Vergleich zum Zeitraum 2023-25 sind signifikant (Chi2-Test).

Nach Gruppen

In der Gruppe der heterosexuellen Männer und der Frauen (HET+F) stieg die Makrolid-Resistenz am deutlichsten an (34,5% 2017-19 - 39,5% in 2020-22 -

47,4% in 2023-25). Der Anstieg zwischen 2017-19 und 2023-25 war signifikant (Chi2-Test). Die Chinolon- (13,8% in 2017-19 - 18,6% in 2020-22 und 23,2% in 2023-25) und die Doppel-Resistenz (6,9% in 2017-19 - 11,6% in 2020-22 - 16,5% in 2023-25) stiegen geringer und nicht signifikant an. In der Gruppe der MSM stieg die bereits initial sehr hohe Makrolid-Resistenz kaum (81,3% 2017-19 - 82,1% in 2020-22 - 84,2% in 2023-25) und nicht signifikant an. Die Chinolon- (11,0% in 2017-19 - 25,0% in 2020-22 - 42,1% in 2023-25) und Doppelresistenzen (9,0% in 2017-19 - 23,2% in 2020-22 - 35,5% in 2023-25) stiegen – im Vergleich der Zeiträume 2017-19 und 2023-25 – jeweils signifikant an.

Antibiotikatherapie

Seit Beginn der Studie änderten sich die Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung der MG-Infektionen mehr-

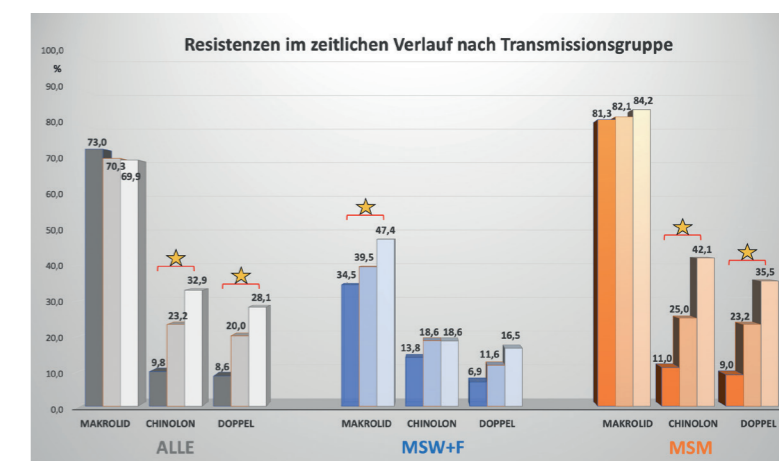
Tab. 2 Nachweis resistenzassoziierter Mutationen in der Gesamtpopulation und in verschiedenen Gruppen über den Gesamtzeitraum

	ALLE	MSM	MSW+F
Makrolid-Resistenz	70,9%	82,7%	43,2%
Chinolon-Resistenz	23,6%	26,1%	17,8%
Doppel-Resistenz	20,3%	23,1%	13,6%

ALLE: Gesamtgruppe der untersuchten Patienten
MSM: Männer, die Sex mit Männern haben
MSW+F: Ausschließlich heterosexuelle Männer und Frauen mit verschiedenen sexuellen Orientierungen
Unterschied signifikant, Chi2-Test:

fach. Die anfänglich präferierte Einmalbehandlung mit Azithromycin wurde als Reaktion auf Therapie-induzierte Makrolid-Resistenzen [21] bald von Mehrtagestherapien abgelöst [22]. Im Fall von Makrolid-Resistenzen wurde auch in unserer Praxis regelhaft Moxifloxacin zunächst meist für 10-Tage und nach Bekanntwerden der Gleichwertigkeit nahezu immer als 7-Tages-Therapie eingesetzt [23]. Ab 2019 folgten wir überwiegend dem australischen Modell der resistenzgesteuerten sequenziellen Therapie, bei welcher der initiale 7-tägige Einsatz von Doxycyclin zu einem Abfall der Erregerlast, meist zu einer Besserung der klinischen Beschwerden und zu einem besseren Ansprechen auf die anschließende Azithromycin-Behandlung führt [24].

Tab. 3 Resistenzen im zeitlichen Verlauf nach Transmissionsgruppe



Zeiträume: dunkel 2017-19; mittel 2020-22; hell 2023-25
Unterschied signifikant, Chi2-Test:

Mit dem zunehmend häufigeren Auftreten doppelt (Makrolid- und Chinolon-) resistenter Stämme wurde die Behandlung noch schwieriger. Anfangs wurde vorrangig aus Frankreich importiertes Pristinamycin eingesetzt, mit Beginn des französischen Ausfuhrstopps ab 2023 zunehmend Minocyclin.

Therapieerfolg

Ergänzend zum Bericht der nachgewiesenen resistenzassoziierten Mutationen erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse antibiotischer Therapien bei den untersuchten Patient*innen. In diese Analysen eingeflossen sind nur Therapien,

- bei welchen – wenn das Ansprechen auf Makrolide/Chinolone beurteilt wurde – zuvor eine genotypische Resistenztestung erfolgreich war
- die nach unserem besten Wissen gemäß unserer Verordnungen eingenommen wurden
- bei denen die Patient*innen in einem Zeitraum von 14 bis 90 Tagen nach dem Ende der Antibiotikaeinnahme zu einem Test of Cure erschienen sind

Bei der Auswertung des Ansprechens auf Azithromycin (AZI)- und Moxifloxacin (MOXI)- haltige Therapien wurde unterschieden, ob die Isolate resistenzassoziierte Mutationen hatten (RES) oder nicht (SEN). Zudem wurde getrennt betrachtet, ob die Antibiotika einzeln oder in Kombination mit Doxycyclin (i.d.R. sequenziell Doxycyclin über 7 Tage VOR dem betrachteten Antibiotikum im Sinne einer resistenzgesteuerten Therapie) gegeben wurden (DOXY+...). Bezüglich der Therapie nur mit Tetrazyklinen (DOXYcyclin allein, MINOCyclin allein, DOXYcyclin + MINOCyclin in Sequenz) handelte es sich meist um Isolate, für die es geno-

typische Hinweise auf eine Doppel-Resistenz gab. In einigen Fällen wurden jedoch Infektionen aus verschiedenen Gründen nur mit Doxycyclin oder nur mit Minocyclin behandelt. Die dabei erhobenen Befunde zum Therapieansprechen sind in die Auswertung eingeflossen.

Diskussion

Der erste – für uns überraschende – Befund war der starke Anstieg und mit fast 10% unerwartet hohe Anteil an Isolaten mit Chinolon-Resistenz. In den Jahren 2015-2017 wurden von verschiedenen Autoren für verschiedene europäische

Praxistipp

Praktisch verfahren wir in der Praxis Prenzlauer Berg so: Vor Beginn einer antibiotischen Behandlung einer Urethritis wird immer eine Urinprobe als Rückstellprobe bei -20°C eingefroren. Je nach klinischem Verdacht auf eine gonorrhöische (putrider Ausfluss, Mikroskopie sehr hilfreich!) oder nicht-gonorrhöische Urethritis kann dann eine sofortige syndromatische antibiotische Therapie mit Doxycyclin +/- Ceftriaxon begonnen werden. Sollte sich bei der Labordiagnostik eine MG-Infektion ergeben, kann die Rückstellprobe zur Resistenztestung gesondert ins Labor eingesandt werden. Alternativ ist – je nach Labor – eine Resistenztestung aus der Primärprobe möglich. Je nach Ergebnis folgen dann – analog zur australischen Leitlinie – auf eine 7-tägige Doxycyclin-Therapie entweder eine Azithromycin-Gabe (2,5 g über 4 Tage) oder eine Moxifloxacin-Behandlung (400mg über 7 Tage). Im Fall einer mutmaßlichen Doppelresistenz haben wir die besten Erfahrungen mit Minocyclin (2x100mg über 14 Tage) gemacht. Die damit erzielten Heilungsraten liegen bei etwa 80% und in der gleichen Größenordnung wie beim kaum noch erhältlichen Pristinamycin. Aber auch wir kennen klinisch symptomatische Fälle, in denen bisher keine Behandlung zu einer Eradikation geführt hat und die als „therapieresistent“ anzusehen sind. In diesen wenigen – aber potenziell mehr werdenden – Fällen ist Mycoplasma genitalium ein unbehaltbarer „Superbug“.

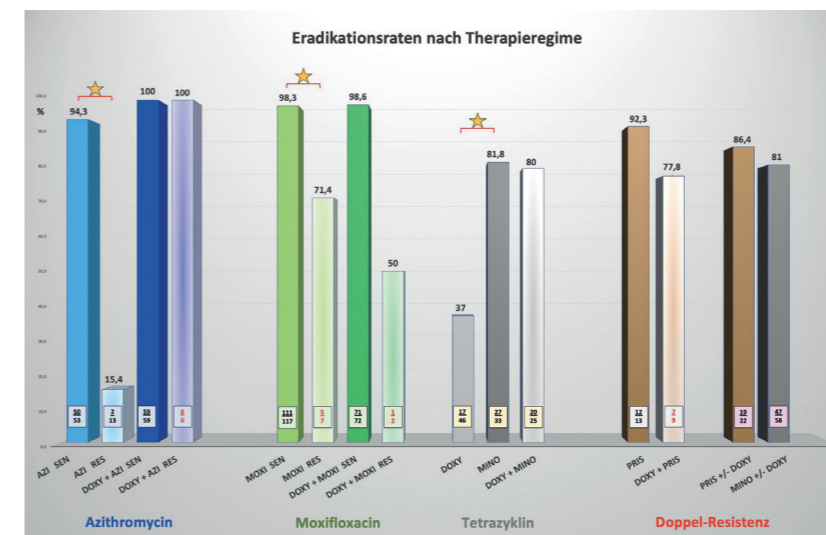
Länder die Prävalenzen eher im Bereich 4,9-8,0% angegeben [25, 26]. Ebenfalls überraschend war der – insbesondere in der Gruppe der MSM – extrem hohe Anteil von MG-Stämmen mit Makrolid-Resistenz. Hier lagen die Raten mit über 80% nochmals höher als in einer vorherigen Untersuchung von Herrn Dumke aus dem Konsiliarlabor in Dresden [27]. Der Befund deckt sich allerdings mit Berichten über stark ansteigende Azithromycin-Resistenzen in anderen Industrieländern [26, 28-31].

Männer, die Sex mit Männern (MSM) angaben, hatten – im Vergleich mit Männern, die nur heterosexuelle Kontakte berichteten und mit Frauen verschiedener sexueller Orientierungen (MSW+F) – signifikant häufiger MG-Isolate mit Mutationen, die den Verdacht auf eine Makrolid-, Chinolon- und Doppelresistenz nahelegen. Ursächlich kommen hier verschiedene Begründungen infrage: Zum einen sind sexuell aktive MSM in unserer spezialisierten Schwerpunkt-Praxis überrepräsentiert. Hinzu kommt, dass Berlin eine große Szene sexuell freizügiger („Sex-positiver“) offizieller und privater Veranstaltungen und Orte hat. Ein substanzieller Teil homo- und bisexueller Männer lebt sexuell promisk, um so wahrscheinlicher, wenn eine HIV-PrEP genutzt wird. Insofern ist insbesondere in der MSM-Gruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit von stattgehabten STIs in der Anamnese auszugehen.

Selektionsdruck

Die in deutschen Leitlinien bis vor kurzem empfohlene Behandlung einer Gonokokken-Infektion mit einer Kombinationsbehandlung aus Ceftriaxon und Azithromycin als Einmalgabe hat mutmaßlich zu einem signifikanten Selektionsdruck mit Förderung von Makrolid-Resistenzen geführt. Ähnliche Assoziationen sind aus anderen Ländern bekannt, in welchen

Tab. 4 Eradikationsraten nach Therapieregime



AZI: Azithromycin MOXI: Moxifloxacin DOXY: Doxycyclin
 MINO: Minocyclin PRIS: Pristinamycin
 SEN: Kein Nachweis von resistenzassoziierten Mutationen
 RES: Nachweis resistenzassoziiierter Mutationen. Zahlen in den Boxen: Anzahl der erfolgreichen Therapien im Zähler, Gesamtzahl der Therapien im Nenner.
 Unterschied signifikant, Chi2-Test

Azithromycin-haltige Therapien in den Leitlinien Bestandteil syndromatischer Therapieempfehlungen sind. Demgegenüber finden sich weniger Makrolid-resistente MG-Stämme in Ländern, in denen Azithromycin nicht in den Leitlinien zur STI-Therapie empfohlen wurde [32]. Insofern ist zu begrüßen, dass in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Behandlung der Urethritis Azithromycin nicht mehr primär zur syndromatischen Behandlung empfohlen wurde. Inwieweit ein Screening auf MG bei asymptomatischen Personen sinnvoll ist, wird kontrovers diskutiert. Ein positiver Befund mündet in Therapie und Therapie bedeutet Selektionsdruck und erzeugt Resistenz. Aus meiner Sicht sollte die Testung auf MG symptomatischen Fällen (und ggf. asymptomatischer, regelmäßiger Sexualpartner zur Vermeidung einer Reinfektion) vorbehalten bleiben.

Therapie

Die Behandlung symptomatischer MG-Infektionen ist in den letzten Jahren

immer herausfordernder geworden. Makrolide sind – zumindest bei MSM – in den letzten Jahren nur noch selten zielführend. Einige Zentren berichten zwar unabhängig von den Ergebnissen einer Resistenztestung über ein relativ gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Azithromycin. In sequenzieller, mehrtägiger Anwendung mit einer 7-tägigen Doxycyclin-Therapie vorweg sind mit Azithromycin deutlich höhere Heilungsraten zu erreichen, als nach dem Ergebnis der Resistenztestungen zu erwarten wäre. Beschriebene Eradikationsraten von 68 % können jedoch meines Erachtens nicht als befriedigend gelten [36]. In der Literatur gibt es Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit von Minocyclin in Kombination mit Metronidazol [38]. Das nur in Japan vermarktete Sifloxacacin kann bei einigen Chinolon-resistenten Stämmen noch gut wirken [39, 40]. Neue Substanzen wie Solithromycin, Zoliflodacin und Gepotidacin zeigen in vitro hoffnungsvolle Aktivität [41-44], ebenso das in einigen Ländern außerhalb

Deutschlands in der Humanmedizin zugelassene Thiamphenicol [45]. Lefamulin hat sich trotz guter in vitro-Daten in klinischen Testungen als enttäuschend gezeigt [46]. Aus Belgien kommen Erfahrungsberichte mit einer erfolgreichen Vierfach-Therapie aus Minocyclin, Metronidazol, Pristinamycin und Methenamin an fünf Patienten [47].

Fazit

Parallel zur Entwicklung in anderen Ländern sehen wir in unserer Studie im zeitlichen Verlauf eine Zunahme potentiell Makrolid-resistenter MG-Stämme bei heterosexuellen Männern und Frauen sowie eine massive Zunahme von potentiell Chinolon- und doppelt-resistenten Isolaten bei MSM. Der Nachweis potentiell doppelt-resistenter MG ist aktuell bei etwa jedem dritten homo- und bisexuellen Mann mit einer MG-Infektion in unserer Praxis Realität. Eine Resistenztestung vor Therapie ist daher – in Kongruenz mit den aktuellen IUSTI Leitlinien – sinnvoll. Es sollte auf Makrolid-Resistenz getestet werden, im Idealfall auch auf Chinolon-Resistenz. Beide Tests werden von deutschen Einsendelabors mit kommerziell verfügbaren Assays angeboten. Im Interesse eines geringeren Selektionsdrucks auf die mit einer Prävalenz von 1,3% [33] in der Allgemeinbevölkerung und über 15% bei sexuell aktiven MSM [34] nicht seltener MG-Resistenz ist aus meiner Sicht Doxycyclin zur Therapie einer Chlamydien-Infektion sowie zur syndromatischen Behandlung einer Urethritis zu präferieren.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Tobias Glaunsinger

Praxis Prenzlauer Berg –
 Dr. T. Glaunsinger und M. Straub,
 Danziger Str. 78b, 10405 Berlin

E-Mail: glaunsinger@praxis-prenzlauer-berg.de

INTERVIEW MIT DR. KATJA SCHNEIDER UND DR. BENJAMIN SCHLEENVOIGT, JENA

Plädoyer für Resistenztestung

Neuere Daten zeigen klar: *Mycoplasma genitalium* wird zunehmend resistent gegen die empfohlenen Antibiotika. Wie man damit umgeht, ist dagegen weniger klar. Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob man routinemäßig auf *M. genitalium* testen soll, wann man einen Resistenztest braucht und ob asymptomatische Personen behandlungsbedürftig sind.

❑ *Mycoplasma genitalium* ist ein sexuell übertragbarer Erreger. Wann soll man auf diesen Erreger testen?

Schleenvoigt: Hier muss man zwei Situationen unterscheiden: Routinekontrolle beim asymptomatischen Patienten oder Ursachensuche bei Beschwerden. Ob Abstriche bei Personen ohne Beschwerden sinnvoll sind, wird kontrovers diskutiert. Ich persönlich halte das bei entsprechender Risikokonstellation z.B. HIV-PrEP-Usern, für sinnvoll. Und auch bei einer Urethritis sollte man das gesamte potentielle Erreger-Panel untersuchen inklusive *M. genitalium*.

❑ Wie häufig finden Sie in Jena *M. genitalium*?

Schneider: Im Jahr 2025 haben wir bei 17 von 118 getesteten Personen *M. genitalium* nachweisen können. Das ist mehr als jeder zehnte Getestete. Getestet wurden symptomatische Patienten mit z.B. einer Urethritis, aber auch asymptomatische Patienten mit einem sexuellen Risikoverhalten, die bereits häufig sexuell übertragbare Infektionen (STI) in der Vergangenheit hatten. Meist sind das bei uns MSM.

❑ Wann wird eine Resistenztestung durchgeführt?

Schleenvoigt: Im Rahmen unserer Kooperation mit dem Konsiliarlabor für Mycoplasmen am UK-Dresden wird mittlerweile jeder Nachweis von *M. genitalium* einer molekularen Resistenztestung unterzogen. Im Jahr 2025 führten wir bei 15

der 17 positiv getesteten Personen eine solche Resistenztestung durch. Die molekulare Resistenztestung gibt Auskunft darüber, ob eine Makrolid- und/ oder Chinolonresistenz anzunehmen ist, also ob Azithromycin bzw. Moxifloxacin wirksam ist. Bei fünf unserer Patienten, also bei einem Drittel, zeigte sich eine Doppelresistenz gegen Makrolide und Chinolone.

❑ Haben Sie diese Personen behandelt?

Schneider: Bei vier Patienten sahen wir eine Therapieindikation: davon waren drei Personen asymptomatische MSM mit häufig wechselnden Partnern, bei denen eine Behandlung zur Unterbrechung der Infektionskette angestrebt wurde. Der vierte Patient litt an einer chronischen symptomatischen Urethritis mit hohem Leidensdruck und dringendem Behandlungswunsch.

❑ Welche Medikamente haben Sie zur Behandlung der doppelresistenten *M. genitalium*-Infektionen eingesetzt?

Schneider: Bei doppelresistenten *M. genitalium*-Stämmen sind leider die regulär zur Behandlung eingesetzten Antibiotika, Azithromycin und Moxifloxacin, nicht mehr wirksam. Daher muss auf Drittlinien-Optionen zurückgegriffen werden. Im Jahr 2025 hatten wir leider die ungünstige Situation, dass 2 von 3 Drittlinien-Antibiotika nicht lieferbar



Dr. Katja Schneider

Katja.Schneider@med.uni-jena.de

Dr. Benjamin Schleenvoigt

Benjamin.Schleenvoigt@med.uni-jena.de

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena

waren. Das waren Pristinamycin und Minocyclin. Die dritte Option ist Doxycyclin mono, wobei hier nur in 40% der Fälle mit einer Eradikation zu rechnen ist. Daher mussten wir letztes Jahr erfindisch werden.

Schleenvoigt: Einem Patienten haben wir Doxycyclin mono 2 x 100 mg über 7 Tage verordnet. Die anderen drei Patienten erhielten eine Kombination aus Doxycyclin 2 x 100 mg plus Metronidazol 2 x 800 mg über 14 Tage.

❑ Mit welchem Ergebnis?

Schneider: Leider hat der Patient, der nur Doxycyclin mono erhalten hat, wie zu erwarten, lediglich eine Erregerlastreduktion im Test of cure gezeigt, war aber noch positiv. Die Kombination aus Doxycyclin plus Metronidazol erbrachte leider ebenfalls in nur 1/3 Fällen eine mikrobiologische Eradikation. Der Patient mit der symptomatischen Urethritis war unter

Standard-Therapie (1. Wahl) ¹ bei Makrolidempfindlichkeit	Azithromycin 1,5 - 2 g p.o. einmalig, ggf. gleichzeitig Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. p.o. für 7 d ODER Azithromycin initial: 1 g p.o. Tag 1, 500 mg Tag 2-5 (bei Makrolidempfindlichkeit); ggf. nach Vorbehandlung mit Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. p.o. für 7 d
Alternative bei Makrolidresistenz (2. Wahl)	Moxifloxacin 400 mg 1 x tgl. p.o. für 7-10 d
Alternative bei Azithromycin- und Chinolon-Resistenz bzw. bei Therapieversagen unter Moxifloxacin (3. Wahl) ²	Minocycline 100 mg 2 x tgl. p.o. für 14 Tage (Heilungsrate 70%) ODER Pristinamycin 1 g 4 x tgl. p.o. für 10 Tage (Import) (Heilungsrate 75%) ¹ ODER Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. p.o. für 14 Tage (Heilungsrate 30-40%)
Therapieempfehlungen bei Azithromycin- und Chinolon-Resistenz sowie Versagen oder Nichtverfügbarkeit der Drittlinien-Optionen	Minocycline 100 mg 2 x tgl. p.o. + Metronidazol 500 mg 2 x tgl. p.o. + Methenamin + Pristinamycin 1 g 4 x tgl. p.o. ('M3P') ³ ODER Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. p.o. für 7 Tage, gefolgt von Sitafloxacin 100 mg 2 x tgl. p.o. für 7 Tage (Sitafloxin Import) ⁴ ODER Nitroxolin forte 250 mg 3 x tgl. p.o. für 10 Tage (Expertenmeinung J. Bogner)

Tab. 1 Therapieoptionen bei Nachweis von *Mycoplasma genitalium*

den Therapieversagern. Ihn konnten wir zum Glück erfolgreich mit Pristinamycin behandeln, als dieses zum Jahreswechsel wieder lieferbar war.

❑ Nicht nur in Jena, auch in anderen Zentren wird eine steigende Zahl von Doppelresistenzen bei *M. genitalium* beobachtet. Was kann bzw. was soll man dagegen tun?

Schleenvoigt: Antimikrobielle Resistenz entsteht regelhaft, wenn Antibiotika nicht indiziert oder falsch eingesetzt werden. Ich plädiere daher für konsequentes Testen, konsequente Resistenztestung und adäquate Therapie bei symptomatischen Patienten sowie Personen mit häufigen Risikokontakten, um Infektionsketten zu unterbrechen. Um zu wissen, was wir da tun, brauchen wir auch einen test of cure vier Wochen nach Therapie.

❑ Welche Antibiotika empfehlen Sie bei Doppelresistenz von *M. genitalium*?

Schneider: Von der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG) wird für diese Situation Pristinamycin empfohlen. Eine Heilung ist in 75% der Fälle zu erwarten. Die Beschaffung ist aber kompliziert, weil es in Deutschland nicht zugelassen ist und

über die internationale Apotheke aus dem Ausland importiert werden muss. Leider ist es nach unseren Erfahrungen nur sehr unzuverlässig verfügbar. Sollen die Kosten für Pristinamycin von der Gesetzlichen Krankenkasse übernommen werden, empfehlen wir vor Rezeptierung einen Kostenübernahmeantrag zu stellen. Die europäische Leitlinie zur Behandlung von *M. genitalium*-Infektionen benennt als Alternativen zu Pristinamycin noch Minocyclin und Doxycyclin mit je einer Heilungsrate von 70 bzw. 40%. Die Evidenz ist insgesamt schwach bezüglich weiterer Alternativen, wenn diese Drittlinien-Optionen nicht verfügbar sind oder nicht zur Eradikation geführt haben. In der Literatur finden sich dann verschiedene Kombinationstherapien mit Metronidazol. In jedem Fall ist der Patient über den off label-Einsatz aufzuklären. Und wir bekommen in Bezug auf diese Behandlungsoptionen keine Informationen aus der aktuell zur Verfügung stehenden molekularen Resistenztestung – was die Situation zusätzlich erschwert. **Schleenvoigt:** Wir haben das Problem auch in unserem Jour Fix der Sektion HIV der DGI diskutiert. In der gemeinsamen Diskussion mit den Kolleginnen und

Kollegen, die mit dem Thema befasst sind, hat sich gezeigt, dass es sich um ein Problem mit zunehmender Relevanz handelt und deutschlandweit immer mehr Patienten mit doppelresistenten *M. genitalium*-Infektionen vorstellig werden. Deswegen sehen wir den Bedarf für eine klinische Beobachtungsstudie, die die aktuell bei uns gelebte Situation adressiert und in deren Rahmen untersucht werden kann, welche (Kombinations-) Therapie für diese Patientengruppe zum besten Behandlungsergebnis führt. Für die dafür erforderlichen Voraussetzungen zur nötigen Studieninfrastruktur befinden wir uns aktuell in der Abstimmungsphase. Wer sich an diesem Projekt beteiligen möchte – und da wird viel gebraucht (von Patientenrekrutierung über Projekt- und Datenmanagement bis zur statistischen Auswertung und Analyse), kann sich gerne bei uns in Jena melden. Wir würden perspektivisch gerne eine multizentrische Kooperationsarbeit gestalten, die den Bedürfnissen aller Beteiligten gerecht wird und die Behandlung für unsere Patienten langfristig verbessern kann.

Vielen Dank für das Gespräch.

Literatur:

¹ STI-Leitfaden der DSTIG 4. Auflage 2023/2024 <http://dstig.de/literaturleitlinienlinks/sti-leitfaden.html>
² Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 May;36(5):641-650. doi: 10.1111/jdv.17972. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182080
³ Vanbaelen T, Huis in 't Veld D, Visser BJ, et al. Sex Transm Infect Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/sextrans-2025-056517
⁴ Yuan M, Le W, Zhao Y, Gan L, Li S, Su X. Efficacy of Doxycycline-Sitafloxacin Sequential Therapy for Urogenital *Mycoplasma genitalium* Infection in Nanjing, China. Sex Transm Dis. 2025 Apr 1;52(4):259-265. doi: 10.1097/OLQ.0000000000002105. Epub 2024 Nov 21. PMID: 40053328; PMCID: PMC11878589.