

Évaluation des technologies de la santé

Effacité et innocuité des traitements contre la gonorrhée sans complication

Personnes autrices : Jasmeen Dourka, Yonda Lai, Jane Pearson Sharpe,
Sarah C. McGill, Sharon E. Straus, Andrea C. Tricco

Cet examen rapide a été réalisé par la Knowledge Synthesis Team, du
Knowledge Translation Program, dans le cadre du Programme d'évaluation
postcommercialisation des médicaments (EPCM).

Examen rapide comprenant des observations d'experts

Messages clés

La gonorrhée est la deuxième infection transmissible sexuellement la plus courante au Canada. Causée par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae*, elle se traite par des antibiotiques. Cependant, la hausse de la résistance aux antimicrobiens vient compliquer la mise en œuvre des recommandations en vigueur en matière de traitement.

Nous avons cherché à recenser et à résumer la documentation publiée depuis 2016 comparant l'efficacité clinique et l'innocuité de différents traitements contre l'infection à *N. gonorrhoeae* sans complication de l'urètre, du col de l'utérus, du rectum, du pharynx et de l'œil chez les adolescents et les adultes, y compris les personnes enceintes. Nous avons interrogé des ressources clés, y compris des bases de données de références de revues, et avons effectué une recherche ciblée sur Internet pour trouver des données probantes pertinentes.

Cet examen rapide comprend quatre essais contrôlés randomisés et un rapport d'accompagnement, tous publiés depuis 2019. Les études effectuent les comparaisons de traitements suivantes : gentamicine en combinaison avec l'azithromycine contre ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine, gentamicine en monothérapie contre ceftriaxone en monothérapie, et ceftriaxone en monothérapie contre ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine.

On déplore un manque de données probantes comparatives évaluant l'efficacité clinique et l'innocuité des antibiotiques contre l'infection à *N. gonorrhoeae*.

La plupart des participants aux études retenues sont des hommes cisgenres; ainsi, les femmes et les personnes aux identités de genre diverses ne sont pas bien représentées. En outre, aucun essai ne comprend d'adolescents de moins de 16 ans ni de personnes enceintes.

Toutes les études ont été menées en Europe; il n'est donc pas certain que leurs résultats s'appliquent au contexte clinique canadien.

D'autres essais cliniques randomisés portant sur des populations diversifiées sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la gentamicine, du céfixime et de la ciprofloxacine (en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine). Il faudra également poursuivre les recherches pour évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité du céfixime à dose unique par rapport au céfixime à doses multiples.

Table des matières

Sigles et abréviations	6
Introduction et justification.....	7
Contexte.....	7
Enjeu stratégique.....	8
Objet.....	8
Questions de recherche	9
Méthodologie.....	9
Méthodologie de la recherche documentaire.....	9
Critères et méthodes de sélection	10
Critères d'exclusion	11
Abstraction de données et évaluation critique individuelle des études.....	12
Synthèse des données	12
Résumé des données probantes.....	12
Quantité d'études scientifiques existantes.....	12
Caractéristiques des études.....	13
Évaluation critique.....	16
Résultats	16
Limites.....	20
Conclusions et incidence sur les décisions et les politiques.....	21
Résumé des données probantes.....	21
Conséquences pour la pratique clinique.....	22
Éléments d'orientation pour les futurs projets de recherche.....	23
Références.....	24
Rédaction.....	26
Collaboration.....	26

Appendix 1: Selection of Included Studies	28
Appendix 2: Characteristics of Included Publications	29
Appendix 3: Critical Appraisal of Included Publications	38
Appendix 4: Main Study Findings	39
Appendix 5: Summary of Single-Arm Studies and Case Series	51
Appendix 6: Nucleic Acid Amplification Test and Culture Methods of Studies....	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion	10
Table 2: Characteristics of Included Primary Clinical Studies	29
Table 3: Risk-of-Bias Assessment per Outcome Within Each RCT Using RoB2	38
Table 4: Summary of Findings by Outcome – Microbiological Cure.....	39
Table 5: Summary of Findings by Outcome – Clinical Cure	40
Table 6: Summary of Findings by Outcome – Treatment Failure.....	43
Table 7: Summary of Findings by Outcome – Serious Adverse Events and Adverse Events.....	43
Table 8: Summary of Findings by Outcome – Resistance.....	48
Table 9: Characteristics of Relevant Single-Arm Studies	51
Table 10: Characteristics of Relevant Case Series	57
Table 11: Summary of Findings of Relevant Single-Arm Studies.....	58
Table 12: Summary of Findings of Relevant Case Series.....	64
Table 13: NAAT and Culture Methods of Included Publications.....	64
Table 14: NAAT and Culture Methods of Relevant Single-Arm Studies.....	64

Liste des figures

Figure 1 : PRISMA Flow Chart of Selected Reports.....	28
---	----

Sigles et abréviations

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CMI	concentration minimale inhibitrice
DR	différence des risques
ECR	essai clinique randomisé
EIQ	écart interquartile
ET	écart-type
IC	intervalle de confiance
IM	intramusculaire
ITS	infection transmissible sexuellement
OMS	Organisation mondiale de la santé
RAM	résistance aux antimicrobiens
TAAN	test par amplification des acides nucléiques
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Introduction et justification

Contexte

La gonorrhée est une infection transmissible sexuellement (ITS) causée par un diplocoque à Gram négatif, *Neisseria gonorrhoeae*¹, qui infecte les muqueuses génitales et extragénitales (oropharyngées, conjonctives et anorectales)². La gonorrhée est associée à une morbidité importante.

On peut classer les infections à *N. gonorrhoeae* de la façon suivante :

- **les infections à *N. gonorrhoeae* sans complication** – infections asymptomatiques qui ont lieu dans le canal endocervical chez les femmes et dans la région urétrale, pharyngée et rectale chez les hommes et les femmes (urétrite, cervicite, pharyngite et proctite, notamment);
- **les infections à *N. gonorrhoeae* avec complications** – complications locales qui s'étendent localement au-delà du foyer d'infection primaire (épididymite, maladie inflammatoire pelvienne);
- **les infections généralisées** – complications générales de l'infection, qui peuvent comprendre des syndromes d'arthrite et de dermatite, et plus rarement une endocardite ou une méningite³.

La gonorrhée est l'une des ITS les plus courantes dans le monde. En 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 86,9 millions le nombre de nouveaux cas d'infections à *N. gonorrhoeae* dans le monde chez les personnes ayant entre 15 et 49 ans⁴. La gonorrhée est la deuxième ITS à déclaration obligatoire la plus courante au Canada. Depuis 1997, le nombre de cas déclarés augmente graduellement et régulièrement. Même si les jeunes présentent les taux d'infection les plus élevés, c'est chez les personnes ayant entre 30 et 39 ans qu'on constate la hausse la plus importante, avec une augmentation de 154 % entre 2013 et 2017⁵.

Certaines lignes directrices internationales, parmi lesquelles les guides de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) à l'intention des professionnels de la santé sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang ainsi que d'autres lignes directrices provinciales et territoriales, recommandent de traiter les infections à *N. gonorrhoeae* au moyen de combinaisons thérapeutiques⁶⁻⁸. Ces recommandations se fondent sur les premiers essais cliniques portant sur l'efficacité clinique des traitements, les études pharmacocinétiques ou les simulations pharmacodynamiques, les données de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (RAM), les tendances et projections en matière de RAM, les rapports d'échecs thérapeutiques et l'opinion d'experts. Dans toutes les lignes directrices qui recommandent une combinaison thérapeutique, la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine constitue le traitement de première intention. L'OMS et l'ASPC recommandent aussi le recours au céfixime en combinaison avec l'azithromycine en traitement de première intention des infections anogénitales, sauf chez les hommes gais, bisexuels ou autres qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes [d'après la formulation dans le document source]. Les doses de ceftriaxone et d'azithromycine recommandées varient selon les lignes directrices, et les données cliniques sont insuffisantes pour appuyer ces différences et la supériorité d'une combinaison thérapeutique par rapport à une monothérapie. En raison de l'apparition d'une résistance à l'azithromycine et

d'inquiétudes au sujet de la gérance des antimicrobiens, certains auteurs de lignes directrices ou organismes ont remplacé la combinaison thérapeutique par la ceftriaxone en monothérapie.

Enjeu stratégique

Les recommandations sur le traitement des infections gonococciques ont changé plusieurs fois en réponse à l'augmentation de la RAM, y compris la multirésistance aux médicaments et les variations des profils de résistance. De plus, les taux de gonorrhée sont en hausse au Canada. Il est donc nécessaire de passer en revue les données probantes sur les options de traitement afin de guider les futures recommandations thérapeutiques.

En septembre 2023, l'ACMTS a effectué un examen de technologie décrivant les revues systématiques et les lignes directrices portant sur l'efficacité des antimicrobiens dans le traitement d'une infection à *N. gonorrhoeae* sans complication. En complément de cet examen de technologie, le présent examen rapide répond aux questions stratégiques suivantes.

Questions stratégiques

1. Quel antimicrobien (ceftriaxone, céfixime, gentamicine ou ciprofloxacine), avec ou sans azithromycine, devrait être recommandé dans le traitement de la gonorrhée sans complication chez l'adolescent ou l'adulte?
2. Quel schéma posologique devrait être recommandé pour le céfixime dans le traitement de la gonorrhée sans complication chez l'adolescent ou l'adulte?

Principaux éléments à retenir

En réponse à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et à la hausse des taux de gonorrhée au Canada, il est nécessaire de réévaluer les options de traitement. Pour cela, il faut déterminer quels antibiotiques (ceftriaxone, céfixime, gentamicine ou ciprofloxacine), seuls ou en combinaison avec l'azithromycine, conviennent le mieux au traitement des infections sans complication chez l'adolescent ou l'adulte. Il est aussi important de déterminer le schéma posologique du céfixime le plus efficace et le plus sécuritaire dans ce contexte.

Objet

Nous avons préparé cet examen rapide dans le but de résumer et d'évaluer d'un œil critique les données probantes trouvées dans les bases de données médicales et la littérature grise comparant l'efficacité clinique et l'innocuité de différents traitements contre l'infection à *N. gonorrhoeae* sans complication de l'urètre, du col de l'utérus, du rectum, du pharynx et de l'œil chez les adolescents et les adultes, y compris les personnes enceintes.

Questions de recherche

Le présent examen rapide tentera de répondre aux questions stratégiques mentionnées précédemment en examinant les questions de recherche suivantes :

1. Quelles sont l'efficacité clinique ou théorique et l'innocuité de la ceftriaxone, du céfixime, de la gentamicine et de la ciprofloxacine (quel que soit le schéma posologique, administrés en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine) dans le traitement de la gonorrhée sans complication chez l'adolescent ou l'adulte?
2. Quelles sont l'efficacité clinique ou théorique et l'innocuité du céfixime :
 - a) administré en une seule dose comparativement à l'administration en plusieurs doses dans le traitement de la gonorrhée sans complication chez l'adolescent ou l'adulte;
 - b) administré en une seule dose ou en plusieurs doses sur plusieurs jours comparativement à l'administration d'une ou plusieurs doses de ceftriaxone dans le traitement de la gonorrhée sans complication chez l'adolescent ou l'adulte?

Méthodologie

Cet examen rapide a été effectué selon le guide sur les examens rapides élaboré par l'OMS⁹. Un protocole rapide a été rédigé et approuvé par l'ACMTS.

Méthodologie de la recherche documentaire

Une personne spécialiste de l'information a mis au point et exécuté une recherche documentaire d'essais cliniques. Les publications ont été trouvées grâce à une recherche dans les bases de données bibliographiques suivantes : MEDLINE par l'entremise d'Ovid, Embase par l'entremise d'Ovid, la base de données des revues systématiques Cochrane Database of Systematic Reviews par Wiley et le registre central des essais cliniques contrôlés Cochrane Central Register of Controlled Trials par Wiley. L'élimination des doublons a été réalisée manuellement dans EndNote. La stratégie de recherche comprend à la fois le vocabulaire contrôlé, comme les termes MeSH (vedettes-matières médicales) de la National Library of Medicine, et des mots-clés. Les concepts de recherche ont été élaborés en fonction des critères PICOS (population, intervention, comparateur, résultats [outcomes] et devis [study design]) et des questions de recherche. Les principaux concepts de recherche étaient gonorrhée et au moins l'un des termes suivants : ceftriaxone, céfixime, gentamicine et ciprofloxacine ou des synonymes. Une recherche a également été effectuée dans le registre des essais cliniques des National Institutes of Health des États-Unis (ClinicalTrials.gov).

Des filtres ont été appliqués lors de la recherche, afin de limiter les résultats aux évaluations des technologies de la santé, aux revues systématiques, aux métaanalyses ou aux comparaisons de traitements indirectes et à tous les types d'essais cliniques ou d'études d'observation. La recherche a été terminée le

16 janvier 2024 et s'est limitée aux documents publiés en anglais ou en français depuis le 1^{er} janvier 2016. Les résumés de conférences ont été exclus des résultats de la recherche.

La littérature grise (documentation qui n'est pas publiée officiellement et n'est pas facilement accessible) a été trouvée dans les principales sources énumérées dans les sections pertinentes de *Matière grise : un outil de recherche approfondie de la littérature grise sur la santé*, y compris la base de données internationale d'évaluations des technologies de la santé et les sites Web des principales agences d'évaluation des technologies de la santé internationales et des agences canadiennes, ainsi que grâce à une recherche ciblée sur Internet. La recherche de littérature grise a été mise à jour avant la fin de la réalisation du rapport.

Nous nous sommes assurés d'atteindre une saturation des données en examinant les listes de référence des études incluses dans l'examen de technologie de septembre 2023 et dans le présent examen rapide, les revues systématiques possiblement pertinentes, les évaluations des technologies de la santé, les métaanalyses et les comparaisons de traitements indirectes repérées lors de l'examen de technologie de septembre 2023.

Critères et méthodes de sélection

L'équipe de recherche a testé ses critères d'inclusion ([tableau 1](#)) sur un échantillon aléatoire de 50 titres et résumés (ou publications) pour le premier niveau d'évaluation, et sur le texte intégral de 25 articles pour le deuxième niveau d'évaluation. Lors de la première évaluation, après l'obtention d'au moins 75 % d'accord, une évaluatrice (JD, YL ou JPS) a passé en revue les publications. Lors de la deuxième évaluation, les articles possiblement pertinents ont été examinés par une évaluatrice (JD, YL ou JPS) afin de vérifier s'il fallait les inclure. Si les données et les résultats stratifiés n'étaient pas précisés, on communiquait avec les chercheurs pour obtenir les données complémentaires manquantes, avec un maximum de trois rappels. La sélection finale des articles en texte intégral était fondée sur les critères d'inclusion présentés au [tableau 1](#). Les listes de référence des études incluses dans l'examen de technologie de septembre 2023 et dans le présent rapport, ainsi que les revues systématiques, les ETS, les métaanalyses et les comparaisons de traitements indirectes pertinentes repérées lors de la présélection ont fait l'objet du même processus de sélection.

L'évaluation a été effectuée dans Synthesi.SR, un logiciel d'évaluation sous licence développé par le Knowledge Translation Program de l'Hôpital St. Michael's, Unity Health Toronto.

Tableau 1 : Critères d'inclusion

Élément	Question de recherche 1	Question de recherche 2a	Question de recherche 2b
Population	Adultes et adolescents (10 ans ou plus) atteints d'une infection à <i>N. gonorrhoeae</i> confirmée par analyse de laboratoire sans complication ou présentant un syndrome clinique compatible avec une infection à <i>N. gonorrhoeae</i> .		
Sous-groupes	Personnes enceintes, gbHARSAH, personnes présentant une infection soupçonnée ou confirmée, personnes également atteintes d'une autre ITS, foyer d'infection (par exemple yeux, canal endocervical, région urétrale, pharyngée ou rectale).		

Élément	Question de recherche 1	Question de recherche 2a	Question de recherche 2b
Interventions	L'un des schémas posologiques suivants, administré en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine : <ul style="list-style-type: none"> • ceftriaxone • céfixime • gentamicine • ciprofloxacine 	Céfixime administré en une seule dose	Céfixime administré en une seule dose ou en plusieurs doses
Comparateurs	L'un des schémas posologiques suivants, administré en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine : <ul style="list-style-type: none"> • ceftriaxone • céfixime • gentamicine • ciprofloxacine Aucun comparateur (les séries de cas et les essais cliniques à un seul groupe de traitement sont énumérés en annexe 5).	Céfixime administré en plusieurs doses	Céfixime administré en une seule dose ou en plusieurs doses
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison clinique • Guérison microbiologique • Échec thérapeutique • Résistance • Évènements indésirables graves • Évènements indésirables^a • Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables • Réaction allergique ou anaphylactique • Adhésion au traitement (réalisation du traitement complet) • Perte de vue au suivi 	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison clinique • Guérison microbiologique • Échec thérapeutique • Résistance • Évènements indésirables graves • Évènements indésirables^a • Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables • Réaction allergique ou anaphylactique • Transmission au partenaire • Transmission du VIH ou infection par le VIH • Perte de vue au suivi 	
Contexte	Pays à haut revenu (selon la définition de la Banque mondiale [2024] ¹⁰).		
Méthodologie des études	Essais cliniques randomisés et études comparatives non randomisées (d'observation)		

gbHARSAH = hommes gais, bisexuels et autres qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes; ITS = infection transmissible sexuellement; *N. gonorrhoeae* = *Neisseria gonorrhoea*

Remarque : Pour la question de recherche 1, les séries de cas et les essais cliniques à un seul groupe de traitement sont énumérés en annexe 5.

^a Les critères d'inclusion ont été modifiés pour prendre les évènements indésirables en compte en tant que critère d'évaluation.

Critères d'exclusion

Les articles qui ne se conforment pas aux critères de sélection figurant au [tableau 1](#), les articles en double et les articles publiés avant 2016 ont été exclus.

Abstraction de données et évaluation critique individuelle des études

Avant l'abstraction de données, tous les membres de l'équipe de recherche ont effectué un exercice de calibration du formulaire d'abstraction de données en utilisant un formulaire prédéfini sur un échantillon aléatoire de deux des études incluses. Après cette calibration, une évaluatrice (JD, YL ou JPS) a effectué une abstraction des données des études incluses de façon indépendante.

Une seule évaluatrice (JD ou YL) s'est chargée de l'évaluation critique des publications incluses à l'aide de l'outil Risk of Bias 2 de Cochrane pour les essais cliniques randomisés.

Synthèse des données

Les résultats ont été résumés de manière descriptive. Ce résumé est organisé selon la question de recherche, l'intervention et le comparateur ainsi que le critère d'évaluation.

Résumé des données probantes

Quantité d'études scientifiques existantes

Principaux éléments à retenir

À partir de 736 articles publiés depuis 2016, 5 publications issues de 4 essais cliniques randomisés (ECR) ont été incluses dans cet examen rapide¹¹⁻¹⁵. Nous avons aussi répertorié 11 études à un seul groupe de traitement¹⁶⁻²⁶ et une série de cas²⁷ ne répondant pas à nos critères d'admissibilité, mais fournissant un contexte pertinent pour les questions de recherche.

Au total, 736 publications ont été répertoriées dans la recherche documentaire. À la suite du dépouillement des titres et des résumés, 605 publications ont été exclues et 131 études potentiellement pertinentes issues de la recherche électronique ont été sélectionnées aux fins d'examen du texte intégral. Au total, 63 publications possiblement pertinentes ont été trouvées lors de la recherche dans la littérature grise et les références et grâce aux experts en la matière. Parmi ces publications possiblement pertinentes, 189 ont été exclues pour différentes raisons. Le présent rapport inclut quatre études randomisées¹²⁻¹⁵ et un article de soutien¹¹. Les détails de la sélection des études sont présentés en [annexe 1](#) (en anglais).

Nous avons aussi répertorié 11 études à un seul groupe de traitement¹⁶⁻²⁶ et une série de cas²⁷. Même si le plan de ces études ne répondait pas aux critères d'admissibilité pour le présent rapport et que ces études n'ont pas été officiellement incluses, elles ont fourni du contexte pertinent pour les questions de recherche. Les caractéristiques et les principaux résultats de ces études sont résumés en [annexe 5](#) (en anglais).

Caractéristiques des études

Nous avons répertorié quatre ECR uniques¹²⁻¹⁵ et un article de soutien¹¹ pertinents pour la question de recherche 1. Les critères d'inclusion n'ont permis de trouver aucun rapport pour les questions de recherche 2a et 2b.

Des détails supplémentaires sur les caractéristiques des publications incluses sont fournis à l'[annexe 2](#) (en anglais).

Devis

Les études de Rob et ses collaborateurs (2020)¹³, Ross et ses collaborateurs (2019)^{11,12}, de Vries et ses collaborateurs (2022)¹⁴ et Vanbaelen et ses collaborateurs (2023)¹⁵ étaient des ECR, trois de ces études étant des essais de non-infériorité¹¹⁻¹⁴. L'ECR de Vanbaelen et ses collaborateurs n'est pas un essai d'évaluation de l'efficacité, mais une étude de surveillance des effets des traitements sur le microbiome et le résistome¹⁵.

Contexte des études et pays d'origine

Tous les ECR inclus ont été effectués en Europe : l'ECR de de Vries et ses collaborateurs a été mené aux Pays-Bas¹⁴, l'essai de Rob et ses collaborateurs, en Tchéquie¹³, l'essai de Ross et ses collaborateurs (2019), au Royaume-Uni¹¹ et l'ECR de Vanbaelen et ses collaborateurs, en Belgique¹⁵.

À l'exception de celui de Ross et ses collaborateurs, tous les ECR sont des études monocentriques réalisées dans une clinique de santé publique¹⁴, le service de dermatovénérologie d'un hôpital¹³ ou une clinique de traitement du VIH et des ITS¹⁵. L'étude de Ross et ses collaborateurs, multicentrique, a été menée dans 14 cliniques de santé sexuelle¹¹.

Les périodes d'étude varient selon les publications. Les ECR inclus ont été effectués pendant les périodes suivantes : de 2014 à 2016¹¹, de 2016 à 2019¹³, de 2017 à 2020¹⁴ et en 2022¹⁵.

Population de patients

Les participants à l'étude de Ross et ses collaborateurs avaient entre 16 et 70 ans et avaient reçu un diagnostic d'infection génitale, pharyngée ou rectale à *N. gonorrhoeae* non traitée¹¹. Parmi les 720 participants au total, 358 ont été affectés aléatoirement au groupe gentamicine-azithromycine, et 362 au groupe ceftriaxone-azithromycine¹¹. Environ 81 % des patients inclus sont des hommes et 19 %, des femmes¹¹. Une personne participante appartenait à la catégorie de genre « autre » [d'après la formulation dans le document source]. L'âge était fourni sous forme de moyenne par groupe de traitement¹¹. Les participants avaient en moyenne 30,4 ans (écart-type [ET] de 9,9 ans) dans le groupe gentamicine-azithromycine et 30,2 ans (ET de 10,1 ans) dans le groupe ceftriaxone-azithromycine¹¹. Les groupes de traitements semblent équilibrés pour ce qui est du statut des participants quant au VIH : 15 % et 12 % des participants ont déclaré être séropositifs dans le groupe ceftriaxone-azithromycine et le groupe gentamicine-azithromycine, respectivement¹¹.

Dans leur étude, Rob et ses collaborateurs ont recruté des hommes et des femmes (ayant entre 18 et 75 ans) ayant reçu un diagnostic d'infection à *N. gonorrhoeae* sans complication du rectum ou du pharynx¹³. Au total, des 145 patients inclus, la majorité (97 %) sont des hommes¹³. Lors de la répartition aléatoire,

73 participants ont été affectés au groupe gentamicine-azithromycine et 72, au groupe ceftriaxone-azithromycine. Dans les deux groupes de traitement, la plupart des patients sont des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [d'après la formulation dans le document source], soit 88,9 % dans le groupe gentamicine-azithromycine et 88,7 % dans le groupe ceftriaxone-azithromycine¹³. Les participants avaient en moyenne 32,9 ans (entre 18 et 68 ans). La plupart des infections étaient asymptomatiques; parmi les patients des deux groupes de traitement, les infections rectales étaient les plus courantes (55,6 % dans le groupe gentamicine-azithromycine et 53,5 % dans le groupe ceftriaxone-azithromycine)¹³. Cependant, il y avait davantage d'infections pharyngées dans le groupe gentamicine-azithromycine (23,6 %) que dans le groupe ceftriaxone-azithromycine (19,7 %)¹³. Rob et ses collaborateurs ont également précisé que les nombres de personnes atteintes d'une infection à *Chlamydia trachomatis* et d'une infection par le VIH étaient semblables dans les deux groupes¹³.

Dans leur ECR, de Vries et ses collaborateurs ont recruté des adultes de 18 ans ou plus atteints d'une infection anorectale ou urogénitale confirmée à *N. gonorrhoeae*¹⁴. Au total, 346 participants ont été recrutés, dont 103 ont été affectés aléatoirement au groupe de la ceftriaxone et 102 au groupe de la gentamicine. Les participants sont des hommes à 95 %, des femmes à 5 % et moins de 1 % sont des personnes transgenres¹⁴. L'âge médian était de 32 ans (écart interquartile [EIQ] de 27 à 40 ans) dans le groupe de la ceftriaxone et de 35 ans (EIQ de 26 à 42 ans) dans le groupe de la gentamicine¹⁴. L'anus était le principal foyer d'infection chez 85 % des participants¹⁴. Parmi les patients qui présentaient des symptômes d'infection au départ, l'écoulement urétral (25 %) et la dysurie (25 %) sont les symptômes les plus fréquemment signalés¹⁴. Dans cette étude, 21 % des participants étaient porteurs du VIH et 90 % sont des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [d'après la formulation dans le document source]¹⁴.

Dans leur étude, Vanbaelen et ses collaborateurs ont recruté des hommes cisgenres ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [d'après la formulation dans le document source] et ayant reçu un diagnostic confirmé d'infection urétrale, anorectale ou pharyngée à *N. gonorrhoeae*¹⁵. Au total, 42 patients ont participé à l'étude, dont 20 ont été affectés aléatoirement au groupe ceftriaxone-azithromycine et 22 au groupe ceftriaxone¹⁵. Les participants avaient un âge médian de 40 ans (EIQ de 29 à 44 ans)¹⁵. Quant à l'infection à *N. gonorrhoeae*, elle était présente sur les trois sites (groupés : urétral, anorectal et pharyngé) chez 71 % des participants, et la majorité d'entre eux (69 %) étaient symptomatiques¹⁵. De plus, 21 % des participants étaient séropositifs pour le VIH¹⁵.

Interventions et comparateurs

Les publications incluses évaluent les traitements suivants d'une infection à *N. gonorrhoeae* sans complication chez l'adolescent ou l'adulte :

- Deux ECR comparent la combinaison gentamicine-azithromycine à la combinaison ceftriaxone-azithromycine^{11,13}. Dans l'ECR de Rob et ses collaborateurs, les patients étaient répartis aléatoirement dans des groupes recevant soit une dose unique de 240 mg de gentamicine par voie intramusculaire (IM) et une dose unique de 2 g d'azithromycine par voie orale, soit une dose unique de 500 mg de ceftriaxone par voie IM et une dose unique de 2 g d'azithromycine par voie orale¹³. Dans l'ECR de Ross et ses collaborateurs, les patients étaient répartis aléatoirement dans des groupes recevant soit

une dose unique de 240 mg de gentamicine par voie IM et une dose unique de 1 g d'azithromycine par voie orale, soit une dose unique de 500 mg de ceftriaxone par voie IM et une dose unique de 1 g d'azithromycine par voie orale¹¹.

- Un ECR compare la gentamicine en monothérapie à la ceftriaxone en monothérapie¹⁴. Plus précisément, de Vries et ses collaborateurs ont réparti aléatoirement les patients dans des groupes recevant soit une dose unique de 500 mg de ceftriaxone par voie IM, soit une dose unique de 5 mg/kg de poids corporel de gentamicine par voie IM (jusqu'à un maximum de 400 mg)¹⁴.
- Un ECR compare la ceftriaxone en monothérapie à la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine¹⁵. Ainsi, Vanbaelen et ses collaborateurs ont réparti aléatoirement les patients dans des groupes recevant soit une dose unique de 1 g de ceftriaxone par voie IM, soit une dose unique de 1 g de ceftriaxone par voie IM en combinaison avec une dose unique de 2 g d'azithromycine par voie orale¹⁵.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation des études sont notamment les suivants :

- La guérison microbiologique, définie par la proportion de patients présentant un résultat négatif au test de guérison par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour *N. gonorrhoeae* au suivi^{11,13,14}. Pour Rob et ses collaborateurs, la guérison microbiologique était aussi définie par l'obtention d'un résultat négatif au test de culture de *N. gonorrhoeae* lors du suivi¹³.
- La guérison clinique, définie par la disparition des symptômes présents au départ dans deux ECR^{11,13}. Dans un ECR, la durée des symptômes entre le début de l'étude et le test de guérison était un critère d'évaluation secondaire¹⁴.
- L'échec thérapeutique, défini dans une étude par l'obtention d'un résultat positif au test de guérison par TAAN pour *N. gonorrhoeae* au suivi¹⁴. De plus, même si Ross et ses collaborateurs n'ont pas défini ce critère d'évaluation, ils ont rapporté des données sur les échecs thérapeutiques¹¹.
- La définition de la résistance n'est pas uniforme dans les 3 ECR^{11,14,15}. Pour Ross et ses collaborateurs, la résistance représente le lien entre la disparition de *N. gonorrhoeae* et la mesure in vitro de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en antibiotique¹¹. Dans leur ECR, de Vries et ses collaborateurs définissent la résistance comme une variable prédictive plutôt que comme une variable de résultat. Ils ont mesuré la CMI des quatre antibiotiques sur des isolats au début de l'étude et au moment du test de guérison¹⁴. Pour Vanbaelen et ses collaborateurs, la résistance est la proportion de patients portant des gènes de résistance aux macrolides¹⁵.
- Un évènement indésirable grave est défini comme la fréquence et la gravité des effets secondaires connus des antibiotiques (nausées, vomissements, perte de l'audition, étourdissements et éruption cutanée, notamment) et la fréquence et la gravité de tout autre évènement indésirable rapporté par les participants. Rob et ses collaborateurs et Ross et ses collaborateurs ont également évalué la tolérabilité de l'injection du traitement, selon une échelle visuelle analogique^{11,13}.

Évaluation critique

Essais contrôlés randomisés

L'évaluation des risques de biais selon les critères d'évaluation des ECR inclus est indiquée en [annexe 3](#) ([tableau 3](#), en anglais).

Il existe certaines réserves pour tous les critères d'évaluation de l'ECR de Ross et ses collaborateurs¹¹. Elles sont dues à deux écarts majeurs par rapport au protocole, puisque 14 participants (4 affectés au groupe ceftriaxone-azithromycine et 10 affectés au groupe gentamicine-azithromycine) n'ont pas reçu le traitement prévu par la répartition aléatoire et 18 participants (5 affectés au groupe ceftriaxone-azithromycine et 13 affectés au groupe gentamicine-azithromycine) ne répondaient pas aux critères d'admissibilité. Les auteurs ont indiqué qu'il était peu probable que le déséquilibre de la proportion de violations majeures du protocole soit dû à un biais de sélection ou à la connaissance du traitement administré, et ont donc considéré que ces violations n'avaient pas d'effet sur la validité de l'essai. L'ECR de Rob et ses collaborateurs suscite des réserves puisqu'il a été effectué sans insu¹³. Cependant, la guérison microbiologique a été évaluée d'après des analyses de laboratoire effectuées par un microbiologiste qui ne connaissait pas le traitement des patients, et les participants ont rapporté les résultats des critères d'évaluation secondaires (c'est-à-dire la guérison clinique et les événements indésirables) de façon subjective¹³. L'ECR de Vanbaelen et ses collaborateurs suscite des réserves quant au risque de biais puisqu'il n'y avait pas d'insu pour les participants et les médecins, ce qui pourrait avoir contribué à une modification du comportement entre les traitements et lors des visites de suivi¹⁵. De plus, les événements indésirables ont été rapportés subjectivement par les participants¹⁵. Selon notre évaluation, l'ECR de de Vries et ses collaborateurs présente peu de risques de biais pour tous les critères d'évaluation¹⁴.

Résultats

Principaux éléments à retenir

Deux ECR comparent la combinaison gentamicine-azithromycine à la combinaison ceftriaxone-azithromycine. Ces deux traitements entraînent des taux élevés de guérison microbiologique et des résultats cliniques comparables, mais la combinaison gentamicine-azithromycine est associée à des taux d'échec thérapeutique légèrement plus élevés et à davantage d'événements indésirables rapportés par les patients. Selon un autre ECR comparant la gentamicine en monothérapie à la ceftriaxone en monothérapie, les taux de guérison microbiologique sont légèrement plus faibles avec la gentamicine. De plus, selon un ECR comparant la ceftriaxone en monothérapie à la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine, les taux de multirésistance aux médicaments et d'événements indésirables sont similaires entre les deux traitements.

L'[annexe 4](#) (en anglais) présente les principaux résultats de l'étude.

Question de recherche 1

Comparaison de l'efficacité clinique des combinaisons gentamicine-azithromycine et ceftriaxone-azithromycine

Nous avons trouvé deux ECR comparant les combinaisons gentamicine-azithromycine et ceftriaxone-azithromycine¹¹⁻¹³.

Guérison microbiologique

Dans les deux ECR, la proportion de guérison microbiologique est élevée pour les deux groupes de traitement^{11,13}. Rob et ses collaborateurs indiquent que 100 % des patients ont atteint une guérison microbiologique tant dans le groupe gentamicine-azithromycine que dans le groupe ceftriaxone-azithromycine pour tous les foyers d'infection¹³.

Selon l'ECR de Ross et ses collaborateurs, quand la gentamicine ou la ceftriaxone est utilisée en combinaison avec l'azithromycine (dose unique)¹¹, le taux d'éradication microbiologique est de 91 % dans le groupe gentamicine-azithromycine et de 98 % dans le groupe ceftriaxone-azithromycine. La différence des risques (DR) ajustée selon l'établissement clinique et la mesure des critères d'évaluation au départ est de -6,4 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -10,4 à -2,4)¹¹.

Dans l'évaluation selon les sites d'infection, Ross et ses collaborateurs indiquent que 96 % des participants ayant une infection pharyngée ont présenté une éradication microbiologique dans le groupe ceftriaxone-azithromycine, contre 80 % dans le groupe gentamicine-azithromycine (DR ajustée de -15,3; IC à 95 % de -24,0 à -6,5)¹¹. Une plus grande proportion des patients ayant une infection rectale présentait une éradication dans le groupe ceftriaxone-azithromycine (98 %) par rapport au groupe gentamicine-azithromycine (90 %; DR ajustée de -7,8; IC à 95 % de -13,6 à -2,0)¹¹.

Guérison clinique

Dans l'ECR de Rob et ses collaborateurs, la guérison clinique a été évaluée chez 36 patients atteints d'infections symptomatiques au début de l'étude¹³. Dans les deux groupes de traitement, les symptômes avaient disparu chez tous les patients une semaine après le traitement¹³. Selon les résultats de l'ECR de Ross et ses collaborateurs, il n'y a aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de la disparition de plusieurs symptômes¹¹.

Échec thérapeutique

Ross et ses collaborateurs ont constaté que les patients recevant la gentamicine en combinaison avec l'azithromycine connaissaient un échec thérapeutique pour 6 % des infections génitales, 10 % des infections rectales et 20 % des infections pharyngées¹¹. Les patients du groupe ceftriaxone-azithromycine ont quant à eux connu un échec thérapeutique dans 2 % des infections génitales, 2 % des infections rectales et 4 % des infections pharyngées¹¹.

Résistance

Dans leur ECR, Ross et ses collaborateurs ont constaté que la résistance à l'azithromycine in vitro ne prédisait que partiellement un échec thérapeutique¹¹. Plus précisément, pour 95 % des isolats

gonococciques (soit 290 sur 305), la CMI était située dans la zone d'absence de résistance ($\leq 0,5$ mg/l)¹¹. Parmi les 15 isolats présentant une CMI supérieure à 0,5 mg/l, 2 (soit 13 %) provenaient de participants ayant connu un échec thérapeutique¹¹. Globalement, la majorité des échecs thérapeutiques (14 sur 20, soit 70 %) se sont produits chez des participants dont les isolats présentaient une CMI de 0,25 mg/l ou moins¹¹. L'isolat de 60 participants avait une CMI intermédiaire de l'azithromycine de 0,5 mg/l, 4 de ces patients (7 %) ayant connu un échec thérapeutique¹¹.

Évènements indésirables et évènements indésirables graves

Dans l'ensemble, peu d'évènements indésirables graves ont été rapportés dans les deux études comparant la combinaison gentamicine-azithromycine et la combinaison ceftriaxone-azithromycine dans le traitement de l'infection à *N. gonorrhoeae*^{11,13}. La plupart des évènements indésirables rapportés par les participants dans l'ECR de Rob et ses collaborateurs sont jugés légers dans les deux groupes de traitement¹³. Lors de l'étude, 3 % des participants ont présenté un évènement indésirable grave dans le groupe gentamicine-azithromycine, contre 1 % des participants dans le groupe ceftriaxone-azithromycine¹³. Plus précisément, dans le groupe gentamicine-azithromycine, un patient a souffert de nausées graves et un participant a rapporté une diarrhée intense. Dans le groupe ceftriaxone-azithromycine, un patient a présenté une diarrhée intense¹³. Remarquons que la néphrotoxicité et l'ototoxicité sont des effets secondaires connus de la gentamicine, même s'ils se produisent rarement après une seule dose²⁸. Rob et ses collaborateurs n'ont rapporté aucun cas d'ototoxicité et reconnaissent les limites de leur essai, qui ne comprend que des patients sans maladie rénale chronique, un groupe dans lequel le risque de néphrotoxicité de la gentamicine est significativement plus faible¹³.

Ross et ses collaborateurs définissent les évènements indésirables comme étant la fréquence des effets secondaires connus des antibiotiques (nausées, vomissements, perte de l'audition, étourdissements et éruption cutanée, notamment) et la fréquence de tout autre évènement indésirable rapporté par les participants. Un participant du groupe ceftriaxone-azithromycine a rapporté un évènement indésirable grave (des étourdissements de grade 4), tandis qu'aucun patient du groupe gentamicine-azithromycine n'en a rapporté¹¹. Une proportion similaire de participants des deux groupes de traitement a rapporté au moins un évènement indésirable (13 % dans le groupe gentamicine-azithromycine et 15 % dans le groupe ceftriaxone-azithromycine)¹¹.

Presque tous les participants des deux groupes de traitement de l'ECR de Ross et ses collaborateurs ont signalé de la douleur au point d'injection lors de l'administration par voie intramusculaire¹¹. Cependant, le score moyen de la douleur était plus élevé pour les injections de gentamicine que pour les injections de ceftriaxone¹¹. Les patients de l'ECR de Rob et ses collaborateurs ont rapporté un score moyen de la douleur plus élevé lors des injections de ceftriaxone que lors des injections de gentamicine¹¹.

Comparaison de l'efficacité clinique de la gentamicine en monothérapie et de la ceftriaxone en monothérapie

Un ECR comparant la gentamicine en monothérapie et la ceftriaxone en monothérapie répond aux critères d'inclusion¹⁴.

Guérison microbiologique

Dans leur analyse primaire conforme au protocole, de Vries et ses collaborateurs rapportent qu'une guérison microbiologique a été constatée chez 100 % des participants du groupe de la ceftriaxone, contre 93 % des patients du groupe de la gentamicine (DR de -0,07; IC à 95 % de -0,16 à -0,01)¹⁴.

Guérison clinique

Même si l'ECR de de Vries et ses collaborateurs ne comportait pas de critère d'évaluation de la guérison clinique, ils ont rapporté la durée des symptômes de l'infection à *N. gonorrhoeae* entre le début de l'étude et le test de guérison¹⁴. Tant dans le groupe de la ceftriaxone que dans le groupe de la gentamicine, la plupart des symptômes avaient disparu lors du test de guérison effectué entre 7 et 14 jours après le traitement¹⁴.

Échec thérapeutique

Dans leur ECR, de Vries et ses collaborateurs définissent l'échec thérapeutique comme étant l'obtention d'un résultat positif au test de guérison par TAAN pour *N. gonorrhoeae* au suivi¹⁴. De plus, les participants qui n'avaient pas effectué le test de guérison étaient réputés avoir connu un échec thérapeutique¹⁴. Alors que 100 % des patients du groupe de la ceftriaxone ont été déclarés guéris de l'infection à *N. gonorrhoeae*, un échec thérapeutique a été constaté chez 6 patients du groupe de la gentamicine¹⁴. Parmi ces 6 patients, 4 participants qui n'avaient pas effectué le test de guérison dans les 14 jours suivant le traitement ont été exclus de l'analyse primaire conforme au protocole¹⁴.

Résistance

De Vries et ses collaborateurs ont mesuré la CMI de la ceftriaxone et de la gentamicine au début de l'étude et lors du test de guérison, et n'ont constaté aucune association entre ces CMI et un échec thérapeutique¹⁴. Dans la population de l'étude, aucune des souches de *N. gonorrhoeae* isolées du vagin ou du col de l'utérus, de l'urètre, de l'anus et du pharynx ne présentait de variation des résultats de CMI entre le début de l'étude et le test de guérison, tant dans le groupe de la ceftriaxone que dans celui de la gentamicine.

Évènements indésirables et évènements indésirables graves

De Vries et ses collaborateurs ont évalué le nombre, le type et la gravité des évènements indésirables liés au traitement (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale haute, étourdissements, maux de tête, éruptions cutanées, notamment) jusqu'à 30 jours après le traitement, au moyen de version 4.03 des CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)¹⁴. Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté chez les patients des groupes ayant reçu la gentamicine ou la ceftriaxone en monothérapie¹⁴. Dans les deux groupes, une proportion similaire de patients a rapporté au moins un évènement indésirable, soit 23 % dans le groupe de la ceftriaxone et 22 % dans le groupe de la gentamicine¹⁴.

Comparaison de l'efficacité clinique de la ceftriaxone en monothérapie et de la combinaison ceftriaxone-azithromycine

Un ECR comparant la ceftriaxone en monothérapie et la combinaison ceftriaxone-azithromycine est inclus dans notre étude¹⁵. Cet ECR n'évalue pas la guérison microbiologique, la guérison clinique ni l'échec thérapeutique¹⁵.

Résistance

Vanbaelen et ses collaborateurs ont constaté que la prévalence d'une multirésistance aux médicaments le 14^e jour après le traitement était similaire entre les groupes de traitement par la ceftriaxone en monothérapie et par la combinaison ceftriaxone-azithromycine¹⁵.

Évènements indésirables et évènements indésirables graves

Dans l'ECR de Vanbaelen et ses collaborateurs, aucun évènement indésirable grave n'a été signalé et on n'a constaté aucune différence en matière d'évènements indésirables entre les deux groupes de traitement¹⁵.

Question de recherche 2a

Nous n'avons pas trouvé d'études pertinentes évaluant l'efficacité théorique, l'efficacité clinique ou l'innocuité du céfixime administré en une dose unique par rapport à des doses multiples dans le traitement d'une infection à *N. gonorrhoeae* sans complication chez l'adolescent ou l'adulte.

Question de recherche 2b

Nous n'avons pas trouvé d'études pertinentes évaluant l'efficacité théorique, l'efficacité clinique ou l'innocuité du céfixime administré en dose unique ou en doses multiples par rapport à la ceftriaxone administrée en dose unique ou en doses multiples.

Limites

Tous les ECR retenus portent en majorité sur des hommes cisgenres; ainsi, les femmes et les personnes aux identités de genre diverses sont sous-représentées. Bien que pour l'ensemble des ECR inclus, la population à l'étude soit constituée à la fois d'adultes et d'adolescents, elle ne comporte aucun adolescent de moins de 16 ans. En outre, aucun essai ne comprend de personnes enceintes. Aucune étude comparative évaluant le céfixime ou la ciprofloxacine (en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine) n'a été recensée (question de recherche 1), ni aucune étude comparative évaluant le céfixime administré en dose unique ou en doses multiples (questions de recherche 2a et 2b). Aucune des études incluses n'évaluait des critères tels que les réactions allergiques ou anaphylactiques, l'adhésion au traitement, la transmission au partenaire ou la transmission du VIH ou l'infection par le VIH.

Outre les limites méthodologiques des études décrites dans la section Évaluation critique, leurs résultats ont une validité externe faible. Tous les ECR inclus ont été menés en Europe, il n'est donc pas certain que leurs résultats s'appliquent au contexte des soins de santé au Canada. De plus, la petite taille des échantillons des ECR de Vanbaelen et ses collaborateurs et de Rob et ses collaborateurs pourrait altérer la précision des études^{13,15}.

Conclusions et incidence sur les décisions et les politiques

Principaux éléments à retenir

Les résultats de deux ECR indiquent des taux élevés de guérison microbiologique avec les combinaisons gentamicine-azithromycine et ceftriaxone-azithromycine, les résultats cliniques étant similaires. Des taux de 100 % de guérison microbiologique ont été obtenus dans l'un des ECR tant pour la gentamicine en monothérapie que pour la ceftriaxone en monothérapie. Cependant, les auteurs des trois ECR n'ont pas été en mesure de conclure que la gentamicine n'est pas moins efficace que la ceftriaxone. Dans l'ensemble, les données probantes cliniques portent à croire que les traitements par la ceftriaxone traitent mieux la gonorrhée. Même si les injections par voie IM des deux antibiotiques ont généralement été bien tolérées, les différences de douleur au point d'injection entre la gentamicine et la ceftriaxone mettent en évidence l'importance de prendre en compte les préférences du patient. La recherche doit se poursuivre afin de mieux comprendre l'efficacité et l'innocuité des traitements, avec notamment des échantillons de plus grande taille et des populations plus diversifiées.

Résumé des données probantes

Dans le présent rapport, nous avons cherché à résumer et à évaluer d'un œil critique les données probantes portant sur l'efficacité clinique et l'innocuité de différents traitements contre l'infection à *N. gonorrhoeae* sans complication de l'urètre, du col de l'utérus, du rectum, du pharynx et de l'œil chez les adolescents et les adultes, y compris les personnes enceintes. Nous avons retenu 4 ECR et un article de soutien dans cette analyse. Plus précisément, 2 ECR¹¹⁻¹³ comparent la gentamicine et la ceftriaxone (toutes deux en combinaison avec l'azithromycine), 1 ECR¹⁴ compare la gentamicine et la ceftriaxone en monothérapie et 1 ECR¹⁵ compare la ceftriaxone en monothérapie et la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine. Nous avons aussi inclus les caractéristiques et les résultats de 10 études à un seul groupe de traitement évaluant la ceftriaxone en monothérapie^{17,18,22,24,25}, la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine^{16,21}, la ciprofloxacine en monothérapie^{19,23} et la gentamicine en monothérapie²⁰ dans l'annexe 5 pour complément d'information.

Nous n'avons pas relevé d'études comparatives portant sur le céfixime ou la ciprofloxacine (en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine) ou encore sur le céfixime administré en doses multiples ou en dose unique. De plus, nous n'avons pas repéré d'études comparatives évaluant le céfixime en dose unique ou en doses multiples par comparaison à la ceftriaxone en dose unique ou en doses multiples. Nous n'avons pas non plus trouvé de données probantes comparant l'efficacité clinique et l'innocuité des traitements pour les réactions allergiques ou anaphylactiques, l'adhésion au traitement, la transmission au partenaire et la transmission du VIH ou l'infection par le VIH.

Dans les 2 ECR comparant les combinaisons gentamicine-azithromycine et ceftriaxone-azithromycine, les taux de guérison microbiologique étaient élevés pour tous les foyers d'infection. Parmi les participants traités par la combinaison gentamicine-azithromycine, 91 %^{11,12} à 100 %¹³ ont présenté une guérison microbiologique, tandis que 98 %^{11,12} à 100 %¹³ des participants traités par la combinaison ceftriaxone-azithromycine ont guéri de leur infection à *N. gonorrhoeae*. Comme le taux de guérison microbiologique était

plus faible chez les patients traités par la combinaison gentamicine-azithromycine dans l'ECR de Ross et ses collaborateurs, les auteurs n'ont pas été en mesure conclure à la non-infériorité de cette combinaison par rapport à la combinaison ceftriaxone-azithromycine^{11,12}. Dans l'ECR évaluant les monothérapies par la gentamicine et la ceftriaxone, 93 % des participants traités par la gentamicine présentaient une éradication microbiologique dans tous les foyers d'infection, contre 100 % des participants traités par la ceftriaxone⁹. La gentamicine n'a pas atteint le seuil de non-infériorité prédéfini par les auteurs de cette étude, ce qui indique l'absence de non-infériorité de la gentamicine par rapport à la ceftriaxone en monothérapie¹⁴. La majorité des patients des trois ECR ont présenté une guérison clinique¹¹⁻¹⁴.

Le traitement par la gentamicine et la ceftriaxone (dans les deux cas, en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine) a été bien toléré. Chez les participants traités par la combinaison gentamicine-azithromycine, entre aucun^{11,12} et 3 %¹³ ont rapporté un évènement indésirable grave, tel que des nausées graves ou une diarrhée intense. Chez les participants traités par la combinaison ceftriaxone-azithromycine, 1 %¹³ ou moins^{11,12} ont rapporté un évènement indésirable grave. La douleur au point d'injection était aussi prévalente dans les deux études, les scores moyens de la douleur étant plus élevés pour la gentamicine dans l'ECR de Ross et ses collaborateurs^{11,12} et pour la ceftriaxone dans l'ECR de Rob et ses collaborateurs¹³. De même, la gentamicine et la ceftriaxone en monothérapie ont aussi été bien tolérées, aucun évènement indésirable grave n'ayant été rapporté pour les patients des deux groupes de traitement¹⁴. Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté non plus dans l'ECR comparant la ceftriaxone en monothérapie à la ceftriaxone en combinaison avec l'azithromycine¹⁵. La définition de la résistance n'était pas uniforme dans les 3 ECR^{11,12,14,15}. Aucune association claire n'a pu être faite entre l'échec thérapeutique et une résistance à la gentamicine, la ceftriaxone ou l'azithromycine.

Conséquences pour la pratique clinique

Dans l'ensemble, les études incluses n'ont pas permis de conclure que le traitement par la gentamicine, seule ou en combinaison avec l'azithromycine, est non-inférieur au traitement par la ceftriaxone (avec ou sans azithromycine) pour le traitement d'une infection à *N. gonorrhoeae*, la principale réserve concernant la quantité limitée de données probantes. Étant donné l'évolution du profil de résistance aux antimicrobiens pour les gonocoques, l'augmentation de la résistance à l'azithromycine et la baisse de sensibilité à la ceftriaxone, les décideurs devraient tenir compte de la situation locale en matière de résistance aux antimicrobiens lors de l'élaboration de lignes directrices de traitement. Les cliniciens devraient aussi savoir que les CMI ne permettent pas toujours de prédire l'échec thérapeutique contre une infection à *N. gonorrhoeae*, en particulier par l'azithromycine et la gentamicine, ce qui a des répercussions sur les traitements fondés sur les résistances²⁹. De plus, étant donné les différents degrés de douleur au point d'injection intramusculaire rapportés entre la gentamicine et la ceftriaxone, il est important de tenir compte de l'acceptation et de la tolérance du patient lors du choix d'une option thérapeutique. La prise de décision conjointe par les patients et les cliniciens permettrait de s'assurer que les patients reçoivent un traitement qui correspond à leurs valeurs et à leurs préférences.

Éléments d'orientation pour les futurs projets de recherche

De nouveaux ECR d'excellente qualité avec insu portant sur des échantillons plus grands et sur des populations diversifiées (adolescents, personnes enceintes et personnes transgenres et non binaires, notamment), qui évaluent la gentamicine, le céfixime et la ciprofloxacine (en monothérapie ou en combinaison avec l'azithromycine ou d'autres antibiotiques) ainsi que la comparaison de doses uniques et multiples de céfixime fourniraient des résultats plus précis sur l'efficacité clinique et l'innocuité de ces traitements. Il faudrait également envisager de réaliser de nouvelles études évaluant l'utilité d'une option par voie orale pour réduire la prévalence globale des infections à *N. gonorrhoeae* et le fardeau qu'elles représentent pour la société. Les futurs travaux de recherche devraient aussi se pencher sur les critères importants pour les patients, comme leurs préférences, l'acceptabilité, la tolérabilité et les facteurs entravant ou facilitant le traitement.

Références

1. Edwards JL, Apicella MA. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):965-981, table of contents. [PubMed](#)
2. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, et al. Extragenital infections caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: a review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016:5758387. [PubMed](#)
3. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. *Sexually transmitted diseases*. New York (NY): McGraw-Hill Professional; 2007.
4. 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(8):548-562P. [PubMed](#)
5. Report on sexually transmitted infections, 2017. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2019: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/diseases-and-conditions/sexually-transmitted-infections-canada-2017-infographic/STI_2017_20191113_EN.PDF. Accessed 2024 Jul 24.
6. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2020;956462420949126. [PubMed](#)
7. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, et al. Update to CDC's treatment guidelines for gonococcal infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1911-1916. [PubMed](#)
8. Global HIV, Hepatitis and STIs Programmes (HHS), Guidelines Review Committee. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva (CH): World Health Organization (WHO); 2016: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549691>. Accessed 2024 Jul 24.
9. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE, editors. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva (CH): World Health Organization; 2017: <https://ahpsr.who.int/publications/i/item/2017-08-10-rapid-reviews-to-strengthen-health-policy-and-systems-a-practical-guide>. Accessed 2024 Jul 24.
10. World Population Review. High-Income Countries 2024. 2024; <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/high-income-countries>. Accessed 2024 Apr 18.
11. Ross JD, 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(20):1-104. [PubMed](#)
12. Ross JDC, 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(10190):2511-2520. [PubMed](#)
13. Rob F, Klubalova B, Nycova E, Hercogova J, Unemo M. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):207-212. [PubMed](#)
14. de Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, et al. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomycin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):706-717. [PubMed](#)
15. Vanbaelen T, Florence E, C Van Dijck C, et al. Effect on the resistome of dual vs monotherapy for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: results from a randomized controlled trial (ResistAZM Trial). *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(10):ofad462. [PubMed](#)
16. Bizova B, Prochazka P, Nycova 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. [PubMed](#)
17. Belakebi D, Godreuil S, Picot MC, et al. Response rate to intramuscular ceftriaxone 1 g in patients with gonococcal infection: a French monocentric prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(10):e1229-e1231. [PubMed](#)
18. Aoki T, Mizushima D, Takano M, et al. Efficacy of 1 g ceftriaxone monotherapy compared to dual therapy with azithromycin or doxycycline for treating extragenital gonorrhoea among men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1452-1458. [PubMed](#)

19. Klausner JD, Bristow CC, Soge OO, et al. Resistance-guided treatment of gonorrhea: a prospective clinical study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):298-303. [PubMed](#)
20. Barbee LA, Soge OO, Morgan J, et al. Gentamicin alone is inadequate to eradicate *Neisseria gonorrhoeae* from the pharynx. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1877-1882. [PubMed](#)
21. 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. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):833-842. [PubMed](#)
22. Hook EW, 3rd, Golden MR, Taylor SN, et al. Efficacy and safety of single-dose oral delafloxacin compared with intramuscular ceftriaxone for uncomplicated gonorrhea treatment: an open-label, noninferiority, phase 3, multicenter, randomized study. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):279-286. [PubMed](#)
23. Allan-Blitz LT, Hemarajata P, Humphries RM, Kimble M, Elias S, Klausner JD. Ciprofloxacin may be efficacious in treating wild-type gyrase A genotype *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):e18. [PubMed](#)
24. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1835-1845. [PubMed](#)
25. Ito S, Yasuda M, Hatazaki K, et al. Microbiological efficacy and tolerability of a single-dose regimen of 1 g of ceftriaxone in men with gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2559-2562. [PubMed](#)
26. Wind CM, Schim van der Loeff MF, Unemo M, Schuurman R, van Dam AP, de Vries HJC. Test of cure for anogenital gonorrhoea using modern RNA-based and DNA-based nucleic acid amplification tests: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1348-1355. [PubMed](#)
27. Belga S, Gratrix J, Smyczek P, et al. Gonococcal conjunctivitis in adults: case report and retrospective review of cases in Alberta, Canada, 2000–2016. *Sex Transm Dis.* 2019;46(1):47-51. [PubMed](#)
28. Hayward RS, Harding J, Molloy R, et al. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):223-238. [PubMed](#)
29. Cole MJ, Tan W, Fifer H, et al. Gentamicin, azithromycin and ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the relationship between antibiotic MIC and clinical outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):449-457. [PubMed](#)

Rédaction

Examen clinique

Jasmeen Dourka a coordonné l'étude et rédigé la première version de ce rapport. Elle a passé les articles en revue, a effectué l'abstraction de données et a contribué à la révision du rapport et à l'interprétation des résultats obtenus. Elle a également effectué les évaluations de risque de biais et de qualité.

Yonda Lai a passé les articles en revue, a effectué l'abstraction de données et a contribué à la révision du rapport et à l'interprétation des résultats obtenus. Elle a également effectué les évaluations de risque de biais et de qualité.

Jane Pearson Sharpe a passé les articles en revue, a effectué l'abstraction de données et a contribué à la révision du rapport et à l'interprétation des résultats obtenus.

Sharon E. Straus a supervisé toutes les activités de recherche et en a assumé la responsabilité, et contribué à la révision du rapport et à l'interprétation des résultats obtenus.

Andrea C. Tricco a supervisé toutes les activités de recherche et en a assumé la responsabilité, et contribué à la révision du rapport et à l'interprétation des résultats obtenus.

Sciences de l'information sur la recherche

Sarah C. McGill a élaboré le protocole de recherche documentaire et a effectué cette recherche.

Collaboration

Expert en la matière

La personne suivante a aimablement fourni des commentaires sur le présent rapport :

D^r Darrell H.S. Tan, FRCPC, Ph. D.

Clinicien chercheur

Hôpital St. Michael's

Remerciements

Le Knowledge Translation Program aimerait remercier les personnes suivantes :

- Kiran Ninan et Brahmleen Kaur pour le formatage du rapport et la création de la bibliothèque EndNote.

L'ACMTS tient à remercier les personnes suivantes :

- Robin Featherstone pour la révision de la stratégie de recherche.

- Christine Perras, Karleen Girn et David Stock pour la relecture des versions préliminaires et finale du rapport.
- Emily Farrell pour le soutien à la mobilisation des connaissances.
- Brandy Appleby pour le soutien à la gestion de projet.

Conflits d'intérêts

Andrea Tricco fait la déclaration suivante :

- Présentation au CCEM en novembre 2016 sur les médicaments antagonistes du VEGF

Darrell Tan fait les déclarations suivantes :

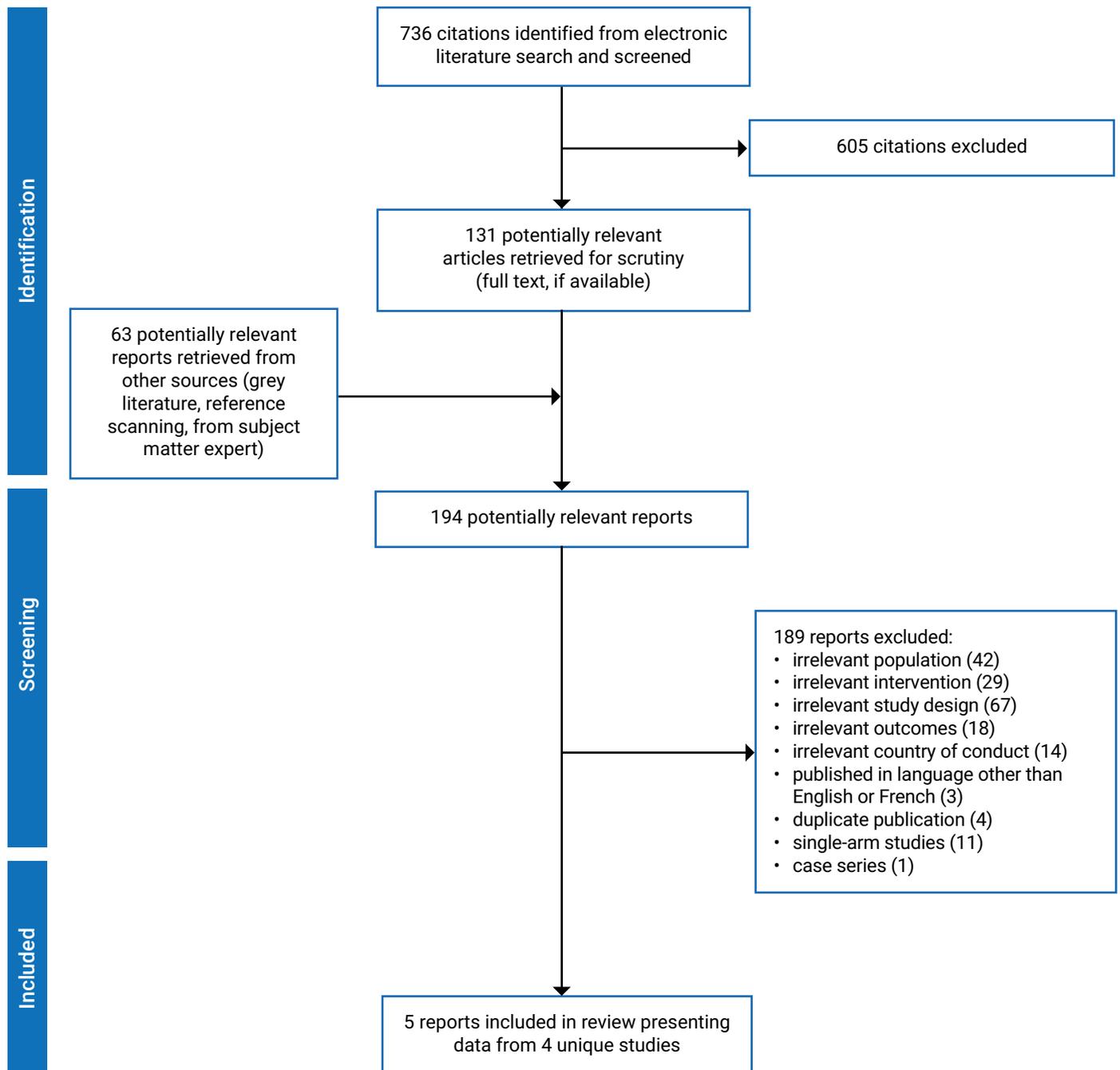
Financement ou subvention de recherche

- Gilead – Prophylaxie préexposition (PPrE) et postexposition (PPE) au VIH
- Glaxo Smith Kline – Traitement antirétroviral du VIH
- Réseau canadien pour des essais cliniques sur le VIH des Instituts de recherche en santé du Canada – Lignes directrices canadiennes sur la PPrE et la PPE au VIH de 2017 et actuelles (2022 à 2024)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) – Directives du CCNI sur l'utilisation du vaccin Imvamune contre la mpox (2023 à 2024)

Aucun autre conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Appendix 1: Selection of Included Studies

Figure 1: PRISMA Flow Chart of Selected Reports



Appendix 2: Characteristics of Included Publications

Table 2: Characteristics of Included Primary Clinical Studies

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
Vanbaelen et al. (2023) ¹⁵ Trial Name: ResistAZM Country: Belgium Funding source: Institute of Tropical Medicine	RCT Setting: HIV/STI Clinic at the Institute of Tropical Medicine (Antwerp, Belgium), between January 2022 and May 2022	Cisgender MSM (aged 18 years or older) with a confirmed diagnosis or urethral, anorectal, or pharyngeal NG infection Total number of participants, N = 42 <ul style="list-style-type: none"> • Allocated to ceftriaxone monotherapy, n = 22 • Allocated to ceftriaxone plus azithromycin, n = 20 Age (years), median (IQR) <ul style="list-style-type: none"> • Total sample (n = 42): 40 (29.3 to 44.0) • Ceftriaxone group (n = 22): 40 (28.5 to 41.8) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lost to follow-up: n = 2 (n = 1 quarantined due to COVID-19; n = 1 was ill) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 20): 41.5 (29.8 to 45.0) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lost to follow-up: n = 0 HIV status, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Total sample (n = 42) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Positive: 9 (21.4) ◦ Negative: 33 (78.6) • Ceftriaxone group (n = 22) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Positive: 5 (22.7) ◦ Negative: 17 (77.3) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 20) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Positive: 4 (20.0) ◦ Negative: 33 (78.6) NG infection, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Total sample (n = 42) 	Intervention: Ceftriaxone 1 g IM single dose Comparator: Ceftriaxone 1 g IM single dose plus azithromycin 2g PO single dose	Outcomes: Resistance, serious adverse events Follow-up: 14 days after treatment

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatic: 13 (31.0) ○ Asymptomatic: 29 (69.0) • Ceftriaxone group (n = 22) <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatic: 7 (31.8) ○ Asymptomatic: 15 (68.2) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 20) <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatic: 6 (31.0) ○ Asymptomatic: 29 (69.0) NG infection site, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Total sample (n = 42) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anorectal: 3 (7.1) ○ Urethral: 9 (21.4) ○ Pooled (urethral, anorectal, pharyngeal): 30 (71.4) • Ceftriaxone group (n = 22) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anorectal: 2 (9.1) ○ Urethral: 4 (18.2) ○ Pooled (urethral, anorectal, pharyngeal): 16 (72.7) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 20) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anorectal: 1 (5.0) ○ Urethral: 5 (25.0) ○ Pooled (urethral, anorectal, pharyngeal): 14 (70.0) 		
<p>de Vries et al. (2022)¹⁴ Trial Name: NABOGO Country: Netherlands Funding source: ZonMw and GGD-Amsterdam</p>	<p>RCT (noninferiority trial) Setting: Centre for Sexual Health of the Public Health Service (Amsterdam, Netherlands), between September 2017 and June 2020</p>	<p>Adults (aged 18 years or older) with confirmed anorectal or urogenital NG infection Total number of participants, N = 346 Allocated to ceftriaxone, n = 103:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 negative NAAT at baseline • n = 2 only pharyngeal NG <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 93 analyzed microbiological ITT <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 0 no TOC dose 	<p>Intervention: Ceftriaxone 500 mg IM single dose Comparator: Gentamicin 5 mg/kg body weight (maximum of 400 mg) IM single dose</p>	<p>Outcomes: Microbiological cure, clinical cure, treatment failure, serious adverse events, resistance Follow-up: 7 to 14 days after treatment</p>

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 0 TOC \geq 14 days ○ n = 93 analyzed PP <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 0 use of unpermitted antibiotic ▪ n = 12 condomless sexual contact involving primary infection site ○ n = 81 analyzed strict PP Allocated to gentamicin, n = 102: <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 negative NAAT at baseline • n = 4 only pharyngeal NG ○ n = 89 analyzed microbiological ITT <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 3 no TOC dose ▪ = 1 TOC \geq 14 days ○ n = 85 analyzed PP <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 1 use of unpermitted antibiotic ▪ n = 3 condomless sexual contact involving primary infection site ○ n = 81 analyzed strict PP Age (years), median (IQR) <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group: 32 (27 to 40) • Gentamicin group: 35 (26 to 42) Sex, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ○ Male: 98 (95) ○ Female: 5 (5) ○ Transgender: 0 (0) • Gentamicin group (n = 102) <ul style="list-style-type: none"> ○ Male: 96 (94) ○ Female: 5 (5) ○ Transgender: 1(1) 		

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<p>Sexual behaviour or gender group, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ◦ MSM: 95 (92) ◦ Men who have sex with women: 3 (3) ◦ Women: 5 (5) ◦ Transgender: 0 (0) • Gentamicin group (n = 102) <ul style="list-style-type: none"> ◦ MSM: 92 (90) ◦ Men who have sex with women: 3 (3) ◦ Women: 5 (5) ◦ Transgender: 1 (< 1) <p>HIV status, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative: 82 (80) ◦ Positive: 21 (20) ◦ Missing: 0 (0) • Gentamicin group (n = 102) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative: 78 (76) ◦ Positive: 24 (24) ◦ Missing: 0 (0) <p>Location of NG infection</p> <p><i>Vaginal or cervical infection, n (%)^a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ◦ No: 93/95 (98) ◦ Yes: 2/95 (2) • Gentamicin group (n = 102): <ul style="list-style-type: none"> ◦ No: 89/93 (96) ◦ Yes: 2/93 (4) <p><i>Urethral infection, n (%)^a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): 		

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> ○ No: 66/95 (69) ○ Yes: 29/95 (31) • Gentamicin group (n = 102): <ul style="list-style-type: none"> ○ No: 62/93 (67) ○ Yes: 31/93 (33) <i>Anal infection, n (%)^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ○ No: 10/95 (11) ○ Yes: 85/95 (89) • Gentamicin group (n = 102): <ul style="list-style-type: none"> ○ No: 18/93 (19) ○ Yes: 75/93 (81) <i>Pharyngeal infection, n (%)^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone group (n = 103): <ul style="list-style-type: none"> ○ No: 53/95 (56) ○ Yes: 42/95 (44) • Gentamicin group (n = 102): <ul style="list-style-type: none"> ○ No: 59/93 (63) ○ Yes: 34/93 (37) 		
<p>Rob et al. (2020)¹³ Trial Name: NR Country: Czech Republic Funding source: Grant Agency of Czech Ministry of Health</p>	<p>RCT (noninferiority trial) Setting: Dermatovenerology Department of Na Bulovce Hospital (Prague, Czech Republic) between June 2016 and January 2019</p>	<p>People (aged 18 to 75 years) with a diagnosis of uncomplicated rectal or pharyngeal NG infection Total number of participants, N = 145</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocated to gentamicin plus azithromycin, n = 73 <ul style="list-style-type: none"> ○ Lost to follow-up: n = 0 ○ Excluded from analysis (failure to comply with sexual abstinence until TOC): n = 1 • Allocated to ceftriaxone plus azithromycin, n = 72 <ul style="list-style-type: none"> ○ Lost to follow-up: n = 1 (reason NR) <p>Age (years), mean (range)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): 	<p>Intervention: Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose Comparator: Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose</p>	<p>Microbiological cure, clinical cure, serious adverse events Follow-up: 1 week (microbiological cure, clinical cure, adverse events) and 3 weeks after treatment (microbiological cure)</p>

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<p>31.6 (18 to 46)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): 34.3 (19 to 68) <p>Gender, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Male: 70 (97.2) ◦ Female: 2 (2.8) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Male: 68 (95.8) ◦ Female: 3 (4.2) <p>Sexual orientation, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Heterosexual: 8 (11.1) ◦ MSM: 64 (88.9) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Heterosexual: 8 (11.3) ◦ MSM: 63 (88.7) <p>HIV status, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative: 24 (33.3) ◦ Positive: 48 (66.7) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative: 22 (31.0) ◦ Positive: 49 (69.0) <p>Infection site, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pharyngeal: 17 (33.3) ◦ Rectal: 40 (55.6) ◦ Pharyngeal + rectal: 15 (20.8) ◦ Urogenital: 14 (19.4) 		

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pharyngeal: 14 (19.7) ◦ Rectal: 38 (53.5) ◦ Pharyngeal + rectal: 19 (26.8) ◦ Urogenital: 20 (28.2) Symptoms at site of infection, n (%) • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ None: 52 (72.2) ◦ Sore throat: 3 (4.2) ◦ Anal pain/discharge: 17 (23.6) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ None: 55 (77.5) ◦ Sore throat: 1 (1.4) ◦ Anal pain/discharge: 15 (21.1) Chlamydial coinfection, n (%) • Gentamicin plus azithromycin group (n = 72): <ul style="list-style-type: none"> ◦ No: 48 ◦ Yes: 24 (33.3) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 71): <ul style="list-style-type: none"> ◦ No: 45 (63.4) ◦ Yes: 26 (36.6) 		
<p>Ross et al. (2019)¹¹ Trial Name: G-ToG Country: UK Funding source: UK National Institute for Health Research</p>	<p>RCT (noninferiority trial) Setting: 14 sexual health clinics, between October 2014 and November 2016</p>	<p>Adults (aged 16 to 70 years) with diagnosis of untreated genital, pharyngeal, or rectal NG infection Total number of participants, N = 720</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocated to gentamicin plus azithromycin, n = 358 <ul style="list-style-type: none"> ◦ n = 66 excluded <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 10 incorrectly sampled at follow-up ▪ n = 56 did not attend follow-up • Allocated to ceftriaxone plus azithromycin, n = 362 	<p>Intervention: Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose Comparator: Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose</p>	<p>Outcomes: Microbiological cure, clinical cure, treatment failure, serious adverse events, resistance Follow-up: 2 weeks after treatment</p>

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> ○ n = 56 excluded <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 16 incorrectly sampled at follow-up ▪ n = 1 withdrew consent ▪ n = 39 did not attend follow-up Age (mean), years (SD) <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): 30.4 (9.9) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): 30.2 (10.1) Gender, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): <ul style="list-style-type: none"> ○ Female: 65 (18) ○ Male: 292 (82) ○ Other: 1 (< 1) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): <ul style="list-style-type: none"> ○ Female: 69 (19) ○ Male: 293 (81) ○ Other: 0 (0) Ethnicity, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): <ul style="list-style-type: none"> ○ White: 255 (71) ○ Black: 48 (13) ○ Asian: 18 (5) ○ Mixed race: 26 (7) ○ Other: 11 (3) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): <ul style="list-style-type: none"> ○ White: 241 (67) ○ Black: 53 (15) ○ Asian: 26 (7) 		

Study citation, trial name, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention and comparator(s)	Clinical outcomes, length of follow-up
		<ul style="list-style-type: none"> ◦ Mixed race: 27 (7) ◦ Other: 15 (4) <p>HIV status (participant self-report), n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Positive: 43 (12) ◦ Unknown: 8 (2) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Positive: 53 (15) ◦ Unknown: 10 (3) <p>Site of infection, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Genital: 219 (61) ◦ Pharyngeal: 128 (36) ◦ Rectal: 147 (41) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Genital: 190 (52) ◦ Pharyngeal: 128 (35) ◦ Rectal: 159 (44) <p>Number of sites infected, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin plus azithromycin group (n = 358): <ul style="list-style-type: none"> ◦ One: 180 (50) ◦ Two: 94 (26) ◦ Three: 42 (12) • Ceftriaxone plus azithromycin group (n = 362): <ul style="list-style-type: none"> ◦ One: 189 (52) ◦ Two: 96 (27) ◦ Three: 32 (9) 		

g = grams; HIV = HIV; IM = intramuscular; IQR = interquartile range; miTT = microbiological intention to treat; mg = milligrams; MIC = minimum inhibitory concentration; MSM = men who have sex with men; NG = *Neisseria gonorrhoeae*; NR = not reported; PO = "per os" - oral administration; PP = per protocol; RCT = randomized controlled trial; STI = sexually transmitted infection.

Notes: We have retained the original terms that study authors used when describing sex, gender, and sexual orientation.

This table has not been copy-edited.

^aAmong participants with a NAAT-confirmed NG infection

Appendix 3: Critical Appraisal of Included Publications

Note this appendix has not been copy-edited.

Table 3: Risk-of-Bias Assessment per Outcome Within Each RCT Using RoB2

First author (year)	Risk-of-bias domain ^a					Overall risk of bias
	Randomization	Deviation	Missing data	Measurement	Results selection	
Microbiological cure						
De Vries 2022 ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rob 2020 ¹³	Low	Some ^c	Low	Low	Low	Some
Ross 2019 ¹¹	Low	Some ^b	Low	Low	Low	Some
Clinical cure						
De Vries 2022 ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rob 2020 ¹³	Low	Some ^c	Low	Some ^c	Low	Some
Ross 2019 ¹¹	Low	Some ^b	Low	Low	Low	Some
Treatment failure						
De Vries 2022 ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ross 2019 ¹¹	Low	Some ^b	Low	Low	Low	Some
Serious adverse events and adverse events						
Vanbaelen 2023 ¹⁵	Low	Some ^d	Low	Some ^d	Low	Some
De Vries 2022 ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rob 2020 ¹³	Low	Some ^c	Low	Some ^c	Low	Some
Ross 2019 ¹¹	Low	Some ^b	Low	Low	Low	Some
Resistance						
Vanbaelen 2023 ¹⁵	Low	Some ^d	Low	Low	Low	Some
De Vries 2022 ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ross 2019 ¹¹	Low	Some ^b	Low	Low	Low	Some

RoB2 = Cochrane Risk of Bias tool, version 2

^a**Randomization:** bias arising from the randomization process; **Deviation:** bias due to deviations from the intended intervention; **Missing data:** bias due to missing outcome data; **Measurement:** bias in the measurement of the outcome; **Results selection:** bias in the selection of the reported results. Judgment scale: Low, some, high, unclear.

^bRated as "some concern" due to 2 major protocol violations – not receiving treatment according to randomization (4 allocated to ceftriaxone, 10 to gentamicin) and not fulfilling eligibility criteria (5 allocated to ceftriaxone and 13 to gentamicin).

^cRated as "some concern" as the study was not blinded, but the primary outcome was evaluated based on laboratory tests performed by microbiologist who was not aware of patient's treatment and secondary outcomes were subjectively reported by the patients.

^dRated as "some concern" as neither participants nor physicians were blinded, which might have led to altered behaviour between the study visits.

Appendix 4: Main Study Findings

Table 4: Summary of Findings by Outcome – Microbiological Cure

Population	de Vries et al. (2022) ¹⁴		Rob et al. (2020) ¹³		Ross et al. (2019) ¹¹	
	Gentamicin 5 mg/kg body weight (max. 400 mg) IM	Ceftriaxone 500 mg IM	Gentamicin 240 mg IM plus azithromycin 2 g PO	Ceftriaxone 500 mg IM plus azithromycin 2 g PO	Gentamicin 240 mg IM plus azithromycin 1 g PO	Ceftriaxone 500 mg IM plus azithromycin 1 g PO
Total study population, N	102	103	73	72	358	362
Participants with NG infection cleared at all sites, n of N (%; 95% CI)	79 of 85 (93%; 85 to 97)	93 of 93 (100%; 96 to 100)	72 of 72 (100%; 95 to 100)	71 of 71 (100%; 95 to 100)	267 of 292 (91%; 88 to 94)	299 of 306 (98%; 95 to 99)
Participants with genital infection cleared, n of N (%; 95% CI)	3 of 4 ^a (75%; 19 to 99)	2 of 2 ^a (100%; 16 to 100)	NA	NA	163 of 174 (94%; 90 to 97)	151 of 154 (98%; 96 to 100)
Participants with anorectal infection cleared, n of N (%; 95% CI)	68 of 72 (87%; 86 to 98)	82 of 84 (98%; 92 to 100)	40 of 72 (55.6%) ^b	38 of 71 (53.5%) ^b	107 of 119 (90%; 84 to 95)	134 of 137 (98%; 95 to 100)
Participants with pharyngeal infection cleared, n of N (%; 95% CI)	9 of 34 (26%; 13 to 44)	38 of 42 (90%; 77 to 97)	17 of 72 (23.6%) ^b	14 of 71 (19.7%) ^b	82 of 102 (80%; 72 to 88)	108 of 113 (96%; 92 to 99)
Participants with concurrent rectal and pharyngeal infections cleared, n of N (%; 95% CI)	NA	NA	15 of 72 (20.8%) ^b	19 of 71 (26.8%) ^b	NA	NA
Participants with urethral infection cleared, n of N (%; 95% CI)	26 of 30 (87%; 69 to 96)	29 of 29 (100%; 88 to 100)	NA	NA	NA	NA

CI = confidence interval; DNA = DNA; g = grams; IM = intramuscular; mg = milligrams; NA = not applicable; NG = *Neisseria gonorrhoeae*; PO = "per os" - oral administration; RNA = ribonucleic acid; SD = single dose.

Notes: Data are reported from the per-protocol analysis population, unless otherwise stated. This table has not been copy-edited.

^aGenital infections for the de Vries et al. study were specific to the vagina and cervix.

^bIn the Rob et al. RCT, data are presented as the proportion of participants with anorectal, pharyngeal, or concurrent rectal and pharyngeal infections.

Table 5: Summary of Findings by Outcome – Clinical Cure

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention/Comparator	Result
de Vries et al. (2022) ¹⁴ RCT	Participant reported	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	Symptoms at T ₀ , n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Urethral discharge: 26 (28%) • Dysuria: 28 (30%) • Anal discharge: 7 (8%) • Pain/itching anus: 10 (11%) • Discharge, unknown location: 1 (1%) • Other symptoms: 11 (12%) Symptoms at TOC, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Urethral discharge: 1 (1%) • Dysuria: 2 (2%) • Anal discharge: 0 (0%) • Pain/itching anus: 0 (0%) • Discharge, unknown location: 0 (0%) • Other symptoms: 0 (0%)
		Gentamicin 5 mg/kg body weight (maximum of 400 mg) IM single dose	Symptoms at T ₀ , n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Urethral discharge: 23 (27%) • Dysuria: 21 (25%) • Anal discharge: 9 (11%) • Pain/itching anus: 9 (11%) • Discharge, unknown location: 4 (5%) • Other symptoms: 9 (11%) Symptoms at TOC, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Urethral discharge: 3 (4%) • Dysuria: 3 (4%) • Anal discharge: 1 (1%) • Pain/itching anus: 1 (1%)

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention/Comparator	Result	
			<ul style="list-style-type: none"> • Discharge, unknown location: 1 (1%) • Other symptoms: 1 (1%) 	
Rob et al. (2020) ¹³ RCT	Participant reported	Gentamicin 240 mg IM single dose + Azithromycin 2g PO single dose (combination therapy)	Clinical cure (evaluated in the 36/143 (25.2%) patients symptomatic at baseline) was observed in all patients at the first week follow-up examination.	
		Ceftriaxone 500 g IM single dose + azithromycin 2g PO single dose (combination therapy)		
Ross et al. (2019) ¹¹ RCT	Participant reported	Ceftriaxone 500 mg IM single dose + Azithromycin 1 g PO single dose (combination therapy)	<p>Resolution of symptoms present at baseline, n:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genital discharge: 129 • Dysuria: 106 • Sore throat: 47 • Anorectal pain: 13 • Rectal bleeding: 8 • Rectal discharge: 12 • Tenesmus: 7 • Constipation 11 • Intermenstrual bleeding (women only): 9 	<p>AJD (95% CI) between groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genital discharge: -0.1% (-5.5 to 5.2) • Dysuria: -7.7 (-13.6 to 1.9) • Sore throat: 4.0% (-7.4 to 15.4) • Anorectal pain: -24.4% (-62.5 to 13.7) • Rectal bleeding: 12.5% (-10.4 to 35.4) • Rectal discharge: -9.9% (-43.7 to 23.9) • Tenesmus: 12.5% (-10.4 to 35.4) • Constipation: -12.6% (-57.8 to 32.6) • Intermenstrual bleeding (women only): 11.1% (-9.4 to 31.6)

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention/Comparator	Result
		Gentamicin 240 mg IM single dose + Azithromycin 1 g PO single dose (combination therapy)	Resolution of symptoms present at baseline, n: <ul style="list-style-type: none"> • Genital discharge: 147 • Dysuria: 128 • Sore throat: 45 • Anorectal pain: 7 • Rectal bleeding: 7 • Rectal discharge: 8 • Tenesmus: 3 • Constipation: 4 • Intermenstrual bleeding (women only): 5

AJD = adjusted risk difference; CI = confidence interval; g = grams; IM = intramuscular; mg = milligrams; NA = not applicable; PO = "per os"- oral administration; RCT = randomized controlled trial; T₀ = baseline; TOC = test of cure

Note: This table has not been copy-edited.

Table 6: Summary of Findings by Outcome – Treatment Failure

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention/Comparator	Result
de Vries et al. (2022) ¹⁴ RCT	NAAT-positive TOC (7 to 14 days after treatment), or administering rescue medication for persisting symptoms in combination with a positive Gram-stain result, or a positive NG culture (3 to 6 days after treatment)	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	0 participants in the ceftriaxone group experienced treatment failure
		Gentamicin 5 mg/kg body weight (maximum of 400 mg) IM single dose	In the primary per-protocol analysis 6 participants (of 85) in the gentamicin group did not achieve microbiological clearance (7 to 14 days after treatment)
Ross et al. (2019) ¹¹ RCT	NAAT-positive TOC	Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose (combination therapy)	Participant treatment failure occurred in 2% of genital infections, 2% of rectal infections, and 4% of pharyngeal infections in those who received ceftriaxone plus azithromycin
		Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose (combination therapy)	Participant treatment failure occurred in 6% of genital infections, 10% of rectal infections and 20% of pharyngeal infections in those who received gentamicin plus azithromycin

g = grams; IM = intramuscular; mg = milligrams; NA = not applicable; NAAT = nucleic acid amplification test; NG; *Neisseria gonorrhoeae*; NR = not reported; PO = "per os"- oral administration; RCT = randomized control trial; TOC = test of cure

Note: This table has not been copy-edited.

Table 7: Summary of Findings by Outcome – Serious Adverse Events and Adverse Events

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
Vanbaelen et al. (2023) ¹⁵ RCT	Participant-reported ^a	Ceftriaxone 1 g IM single dose plus azithromycin 2g PO single dose (combination therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • Any adverse event: n = 4 <ul style="list-style-type: none"> ◦ Abdominal pain: 25% (1/4) ◦ Nausea: 75% (3/4) ◦ Pain at injection site: 25% (1/4) • Presyncope: 25% (1/4)
		Ceftriaxone 1 g IM single dose	<ul style="list-style-type: none"> • Any adverse event: n = 2 <ul style="list-style-type: none"> ◦ Abdominal pain: 0% (0/2) ◦ Nausea: 0% (0/4)

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
de Vries et al. (2022) ¹⁴ RCT	Participant reported	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Pain at injection site: 100% (2/2) • Presyncope: 0% (0/2) • Participants with at least 1 adverse event: 23% (24/103) • Participants with serious adverse events: 0% (0/103) • 25% reduction in eGFR: 4% (4/103) • Nausea: 3% (3/103) • Vomiting: 0% (0/103) • Diarrhea: 11% (11/103) • Upper abdominal pain: 4% (4/103) • Dizziness: 2% (2/103) • Headache: 3% (3/103) • Skin rash: 2% (2/103) • Itching: 2% (2/103) • Throat ache: 3% (3/103) • Fatigue: 3% (3/103) • Fever or influenza-like symptoms: 1% (1/103) • Other adverse events: 7% (7/103)
		Gentamicin 5 mg/kg body weight (maximum of 400 mg) IM single dose	<ul style="list-style-type: none"> • Participants with at least 1 adverse event: 22% (22/102) • Participants with serious adverse events: 0% (0/102) • 25% reduction in eGFR: 3% (3/102) • Nausea: 1% (1/102) • Vomiting: 1% (1/102) • Diarrhea: 2% (2/102) • Upper abdominal pain: 1% (1/102) • Dizziness: 3% (3/102) • Headache: 5% (5/102) • Skin rash: 1% (1/102) • Itching: 2% (2/102)

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
			<ul style="list-style-type: none"> • Throat ache: 3% (3/102) • Fatigue: 3% (3/102) • Fever or influenza-like symptoms: 2% (2/102) • Other adverse events: 12% (12/102)
Rob et al. (2020) ¹³ RCT	Visual analogue scale	Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose	IM injection-site mean pain score (range): 1.8 (1 to 5)
		Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose	IM injection-site mean pain score (range): 3.4 (0 to 10)
	Participant reported	Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose	<ul style="list-style-type: none"> • Total number of adverse events (n = 32) • Participants with at least 1 adverse event: 40% (29/72) • Participants with serious adverse events: 3% (2/72) • Nausea: 19% (14/72) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mild: 17% (12/72) ◦ Moderate: 1% (1/72) ◦ Severe: 1% (1/72) • Diarrhea: 24% (17/72) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mild: 14% (10/72) ◦ Moderate: 8% (6/72) ◦ Severe: 1% (1/72) • Stomach pain: 3% (2/72) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mild: 0% (0/72) ◦ Moderate: 1% (1/72) ◦ Severe: 1% (1/72) • Vomiting: 0% (0/72) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mild: 0% (0/72) ◦ Moderate: 0% (0/72) ◦ Severe: 0% (0/72) • Rash/edema: 1% (1/72) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mild: 0% (0/72)

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
		<p>Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate: 1% (1/72) ○ Severe: 0% (0/72) • Total number of adverse events (n = 39) • Participants with at least 1 adverse event: 46% (33/71) • Participants with serious adverse events: 1% (1/71) • Nausea: 27% (19/71) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: 21% (15/72) ○ Moderate: 6% (4/72) ○ Severe: 0% (0/72) • Diarrhea: 27% (19/71) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: 18% (13/72) ○ Moderate: 7% (5/72) ○ Severe: 1% (1/72) • Stomach pain: 1% (1/71) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: 0% (0/72) ○ Moderate: 1% (1/72) ○ Severe: 0% (0/72) • Vomiting: 1% (1/71) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: 1% (1/72) ○ Moderate: 0% (0/72) ○ Severe: 0% (0/72) • Rash/edema: 0% (0/71) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: 0% (0/72) ○ Moderate: 0% (0/72) ○ Severe: 0% (0/72)
Ross et al. (2019) ¹¹ RCT	Visual analogue scale	<p>Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose</p> <p>Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose</p>	<p>IM injection-site mean pain score: 21/100</p> <p>IM injection-site mean pain score: 36/100</p>

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
	Participant reported	Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose	<ul style="list-style-type: none"> • Total number of adverse events (n = 54) • Participants with at least 1 adverse event: 15% (48/320) • Participants with serious adverse events: < 1% (1/320) • Nausea: 12% (38/320) • Vomiting: 1% (3/320) • Reduction in hearing: 2% (5/320) • Dizziness or unsteadiness: 7% (24/320) • Skin rash: 2% (5/320) • IM injection-site pain: 98% (315/320) • Most frequently reported adverse events (> 5%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Gastrointestinal disorders: 14/54 ◦ Nervous system disorders: 10/54 ◦ General disorders and administration site conditions: 6/54 ◦ Infections and infestations: 6/54
		Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose	<ul style="list-style-type: none"> • Total number of adverse events (n = 43) • Participants with at least 1 adverse event: 13% (38/298) • Participants with serious adverse events: 0% (0/298) • Nausea: 14% (41/298) • Vomiting: 1% (12/298) • Reduction in hearing: 1% (3/298) • Dizziness or unsteadiness: 7% (21/298) • Skin rash: 4% (5/320) • IM injection-site pain: 99% (294/298) • Most frequently reported adverse events (> 5%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Gastrointestinal disorders: 22/43 ◦ Nervous system disorders: 3/43 ◦ General disorders and administration site conditions:

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
			3/43 <ul style="list-style-type: none"> o Infections and infestations: 5/43

eGFR = estimated glomerular filtration rate; g = grams; IM = intramuscular; mg = milligrams; PO = "per os"= oral administration; RCT = randomized controlled trial

Notes: Data are number of participants or mean (range).

This table has not been copy-edited.

^aData for Vanbaelen et al. 2023 are reported as number of events. All other trials consider the number of participants.

Table 8: Summary of Findings by Outcome – Resistance

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
Vanbaelen et al. (2023) ¹⁵ RCT	Metagenomic sequencing and resistome profiling of isolates	Ceftriaxone 1 g IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose	Multidrug resistance proportions at day 14 (95% CI): <ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosides, Beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines: 95% (76.4 to 99.1) • Aminoglycosides, Beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines: 95% (76.4 to 99.1) • Aminoglycosides, Beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines AND macrolides: 95% (76.4 to 99.1)
		Ceftriaxone 1 g IM single dose	Multidrug resistance proportions at day 14 (95% CI): <ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosides, beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines: 100% (83.9 to 100) • Aminoglycosides, beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines: 100% (83.9 to 100) • Aminoglycosides, beta-lactams, Fluoroquinolones, Tetracyclines AND macrolides: 100% (83.9 to 100)
de Vries et al. (2022) ¹⁴ RCT	In vitro measurement of MICs at T ₀ and T ₇	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	Paired MIC results (mg/L) of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates per anatomical site at T ₀ and TOC patients with MIC results at both time points; N; Median (IQR); p value): <ul style="list-style-type: none"> • Vagina-cervix <ul style="list-style-type: none"> o T₀: 0 (NA); NA o TOC: 0 (NA); NA • Urethra

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
			<ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 0 (NA); NA ○ TOC: 0 (NA); NA • Anus <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 0 (NA); NA ○ TOC: 0 (NA); NA • Pharynx <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 0 (NA); NA ○ TOC: 0 (NA); NA
		Gentamicin 5 mg/kg body weight (maximum of 400 mg) IM single dose	<p>Paired MIC results (mg/L) of Neisseria gonorrhoeae isolates per anatomical site at T₀ and TOC from patients with MIC results at both time points; N; Median (IQR); p value)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vagina-cervix <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 0 (NA); NA ○ TOC: 0 (NA); NA • Urethra <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 3; 3 (1.5 to 4); NA ○ TOC: 3; 0.8 (0.8 to 3); NA • Anus <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 1; 3(3 to 3); NA ○ TOC: 1; 1.5(1.5 to 1.5); NA • Pharynx <ul style="list-style-type: none"> ○ T₀: 0 (NA); NA ○ TOC: 0 (NA); NA
Ross et al. (2019) ¹¹ RCT	In vitro measurement of antibiotic MICs	Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose	<p>Distribution of MICs by treatment response in 145 participants^b</p> <p>Clearance of NG infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 at MIC ≤ 0.002mg/L • 66 at 0.004 mg/L • 25 at 0.008 mg/L • 19 at 0.016mg/L

Study citation and study design	Method of measurement	Intervention vs. Comparator	Result
			<ul style="list-style-type: none"> • 9 at 0.032 mg/L • 1 at 0.064 mg/L • 1 at 0.125 mg/L
		Gentamicin 240 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose	Distribution of MICs by treatment response in 132 participants ^c Clearance of NG infection: <ul style="list-style-type: none"> • 3 at 1.0 mg/L • 33 at 2.0 mg/L • 81 at 4.0 mg/L • 3 at 8.0 mg/L

g = grams; IM = intramuscular; mg = milligrams; mg/L = milligram per litre; MICs = minimal inhibitory concentrations; NA = not available; PO = "per os" = oral administration; RCT = randomized controlled trial; TOC = test of cure; T₀ = baseline.

Notes: Vanbaelen et al. created 3 indicators of multidrug resistance: The first indicator represented participants who carried resistance genes to > 1 of the following nonmacrolide antibiotics: aminoglycosides, beta-lactams, fluoroquinolones, and tetracyclines. The second indicator was created with the addition of addition of trimethoprim and sulfonamides to the previous indicator. The third indicator represented participants who carried resistance genes to both macrolides and nonmacrolides.

This table has not been copy-edited.

^aMultidrug resistance proportions were not reported at T₀.

^bFor those who did not clear infection: 1 participant showed an MIC of ≤ 0.002mg/L; 1 with 0.004 mg/L and 2 with 0.008 mg/L. Azithromycin MICs for the 4 participants who did not clear were 0.125 mg/L (cervix), 0.125 mg/L (rectum), 0.125 mg/L (pharynx), and 0.25 mg/L (urethra).

^cFor those who did not clear their infection: 12 showed gentamicin MICs of 4 mg/L.

Appendix 5: Summary of Single-Arm Studies and Case Series

Note this appendix has not been copy-edited.

Table 9: Characteristics of Relevant Single-Arm Studies

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
Bízova et al., (2024) ¹⁶ Country: Czech Republic Funding source: NR	Study Design: Randomized controlled trial ^a Setting: Two centres in Czech Republic between April 2021-June 2022	Patients 18 to 65 years of age diagnosed with uncomplicated urogenital, rectal, or pharyngeal gonorrhea Total sample: n = 161 Allocated to ceftriaxone plus azithromycin: n = 81 (5 lost to follow-up) Age in years, mean (range): • 32.8 (19 to 55) Gender, n (%): • Female: 4/76 (5.3%) • Male: 72/76 (94.7%) Sexual orientation, n (%): • Heterosexual: 29/76 (38.2%) • MSM: 47/76 (61.8%)	Ceftriaxone 1 g IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose ^c	Microbiological cure (NAAT-negative TOC and culture TOC) Clinical cure (clinical assessment of the patient by the physician) Serious adverse events
Belakebi et al., (2023) ¹⁷ Country: France Funding source: None declared	Study Design: Prospective cohort study Setting: Single sexual health French centre between April 2021-August 2021	Patients test-screened for <i>N. gonorrhoeae</i> and <i>C. trachomatis</i> infection from self-collected urinary, pharyngeal, cervicovaginal and anal samples Total sample: n = 122 ^b Received ceftriaxone group: n = 63 Age in years, mean (standard deviation): • 32.9 (10.1) Gender, n (%): • Female: 3/122 (2.5%) • Male: 119/122 (97.5%) Sexual orientation, n (%): • Heterosexual: 51/119 (39.8%) • MSM: 68/119 (60.2%)	Ceftriaxone 1 g IM single dose ^c	Microbiological cure (negative TOC, method NR) Treatment Failure (positive TOC) Serious adverse events
Aoki et al., (2021) ¹⁸ Country: Japan Funding source: Public and Industry	Study Design: Prospective cohort study Setting: Single	MSM patients aged > 19 years diagnosed with extragenital (rectal or pharyngeal) gonorrhea infection	Ceftriaxone 1 g IV single dose ^c	Microbiological cure (NAAT- negative TOC) Treatment Failure (positive TOC)

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
	Sexual Health Clinic between January 2017-December 2020	Total sample: n = 376 Allocated to ceftriaxone: n = 208 Age in years, mean (standard deviation): <ul style="list-style-type: none"> • 32.9 (10.1) Gender, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Male: 208/208 (100%) Sexual orientation, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • MSM: 208/208 (100%) 		Resistance (determine MICs, method NR)
Klausner et al., (2020) ¹⁹ Country: US Funding source: Public	Study Design: Single-arm clinical trial Setting: Eight sexual health clinics in 7 cities between October 2016-December 2018	Patients age ≥ 18 years, provided informed consent, had untreated urogenital or rectal N. gonorrhoea infection, no contraindications to ciprofloxacin treatment, and were willing to abstain from sexual intercourse or use condoms during any sexual contact until the test of cure visit Total sample: n = 106 Allocated to ciprofloxacin: n = 106 Age in years, mean (standard deviation): <ul style="list-style-type: none"> • 28.1 (7.9) Gender, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Female: 8/106 (7.5%) • Male: 98/106 (92.5%) Sexual orientation, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Heterosexual: 16/106 (15.1%) • Homosexual/gay/lesbian: 73/106 (68.9%) • Bisexual: 14/106 (13.2%) • Other/refused to answer: 3/106 (2.8%) Race, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • American Indian/Alaskan Native: 2/106 (1.9%) • Asian: 7/106 (6.6%) • Hawaiian/Pacific Islander: 1/106 (0.9%) • African American/Black: 29/106 (27.4%) 	Ciprofloxacin 500 mg PO single dose	Microbiological cure (negative culture)

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> • White: 57/106 (53.8%) • Multiracial: 5/106 (4.7%) • Other/unknown: 5/106 (4.7%) 		
Barbee et al., (2019) ²⁰ Country: US Funding source: Public	Study Design: Single-arm clinical trial Setting: A sexually transmitted diseases centre between September 2018-March 2019	MSM patients who screened positive for pharyngeal gonorrhoea, had not yet received treatment, and presented to the sexually transmitted diseases clinic for treatment Total sample: n = 13 Allocated to gentamicin: n = 13 Age in years, mean (range): • 29.3 (21 to 44) Gender, n (%): • Male: 13/13 (100%) Sexual orientation, n (%): • MSM: 13/13 (100%) Race, n (%): • White: 3/13 (23%) • Black/African American: 1/13 (7.7%) • Asian/Pacific Islander: 3/13 (23%) • Other: 6/13 (46.2%)	Gentamicin 260 mg IM single dose	Microbiological cure (negative culture) Treatment Failure (positive culture for gonorrhoea) Resistance (standard antimicrobial MICs by agar dilution) Adverse events (patient reported)
Hook et al., (2019) ²² Country: US Funding source: Industry	Study Design: Randomized controlled trial ^a Setting: Twenty-five centres between January 2014-December 2014	Patients 15 years of age with uncomplicated urogenital gonorrhoea Total sample: n = 460 Allocated to ceftriaxone: n = 154 Age in years, mean (standard deviation, range): • 28.7 (10.04, 17 to 63) Gender, n (%): • Female: 35/154 (22.7%) • Male: 119/154 (77.3%) Sexual orientation of males, n (%): • Heterosexual: 59/119 (49.6%) • MSM/bisexual: 60/119 (50.4%) Race, n (%): • White: 48/154 (31.2%)	Ceftriaxone 250mg IM single dose	Microbiological cure (NAAT-negative TOC or culture) Clinical cure (investigator assessment of urogenital site at the TOC visit) Treatment failure (positive culture) Adverse events (patient reported)

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> • Black/African American: 92/154 (59.7%) • Asian: 1/154 (0.6%) • Other: 13/154 (8.4%) 		
Chen et al., (2019) ²¹ Country: US and Australia Funding source: Industry	Study Design: Randomized controlled trial ^a Setting: Three sexual health centres between September 2014- August 2015	<p>Patients aged 15 years or older with untreated uncomplicated genital gonorrhea</p> <p>Total sample: n = 262</p> <p>Allocated to ceftriaxone plus azithromycin: n = 131</p> <p>Age in years, mean (standard deviation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29.4 (10.3) <p>Gender, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female: 7/131 (5.0%) • Male: 124/131 (95.0%) <p>Sexual orientation of males, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterosexual: 29/124 (23.0%) • MSM: 95/124 (77.0%) 	Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1g PO single dose	<p>Microbiological cure (negative culture or NAAT-negative TOC)</p> <p>Treatment failure (persistence- positive culture or positive NAAT)</p> <p>Adverse events (patient reported)</p>
Taylor et al., (2018) ²⁴ Country: US Funding source: Public and Industry	Study Design: Randomized controlled trial ^a Setting: Five sexual health centres between November 2014-December 2015	<p>Men and non-pregnant women 18 to 55 years of age were eligible to participate if they had signs and symptoms of urogenital gonorrhea, untreated urogenital gonorrhea, or sexual contact in the preceding 14 days with a person who had gonorrhea</p> <p>Total sample: n = 180^b</p> <p>Allocated to ceftriaxone: n = 40</p> <p>Age in years, mean (standard deviation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28.8 (8.2) <p>Gender, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female: 13/180 (7.0%) • Male: 167/180 (93.0%) <p>Sexual partner of males, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Women only: 90/180 (54.0%) • Men only: 66/180 (40.0%) • Men and women: 11/180 (7.0%) 	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	<p>Microbiological cure (NAAT-negative TOC or culture)</p> <p>Clinical cure (investigator's assessment)</p> <p>Adverse events (patient reported)</p>

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
		Race, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Black: 107/180 (59%) • White: 58/180 (32%) • Other, multiracial, or unknown: 15/180 (8%) 		
Allan-Blitz et al., (2018) ²³ Country: US Funding source: Public	Study Design: Retrospective review of patient records Setting: A single sexual health centre between June 2016-September 2017	Participants with wild-type (non-mutated) gyr A genotype gonorrhea infections Total sample: n = 25 Received ciprofloxacin: n = 25	Ciprofloxacin 500 mg PO single dose	Microbiological cure (negative TOC, method NR)
Ito et al., (2016) ²⁵ Country: Japan Funding source: Public	Study Design: Prospective cohort study Setting: A single clinic between January 2018-December 2015	Men with gonococcal urethritis Total sample: n = 255 Received ceftriaxone: n = 255	Ceftriaxone 1 g IV single dose	Microbiological cure (NAAT-negative TOC) Resistance (MICs by agar dilution) Adverse events (patient reported)
Wind et al., (2016) ²⁶ Trial Name: NA Country: Netherlands Funding source: Public	Study Design: Prospective cohort study Setting: STI Outpatient Clinic from March through October 2014	Patients (aged 18 years or older) with anogenital NG infection to whom routine treatment was prescribed Total number of participants, N = 62 Treatment at inclusion, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone monotherapy: 23 (37) • Ceftriaxone plus azithromycin: 27 (44) • n = 1 excluded due to a negative pretreatment result for NG Sex, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Male: 41 (66) • Female: 21 (34) Age, years, median (IQR): 24 (22 to 34) Sexual risk group, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • MSM: 35 (56) • Heterosexual male: 6 (10) • Female: 21 (34) 	Ceftriaxone 500 mg IM single dose Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1 g PO single dose ^b	Microbiological cure (RNA and DNA-based NAAT)

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Intervention	Clinical outcomes
		HIV infected, n (%): 12 (19) NG Infection, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Urogenital: 41 (66) • Rectal: 31 (50) • Pharyngeal: 14 (23) <i>Chlamydia trachomatis</i> coinfection, n (%): 23 (37) Signs or symptoms at examination, n (%): 37 (60) MIC, mg/L, mean (range) <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone: 0.006 (< 0.002 to 0.047) • Azithromycin: 0.142 (< 0.016 to 1) 		

IM = intramuscular; mg = milligrams; MICs = minimal inhibitory concentration; MSM = men who have sex with men; NAAT = nucleic acid amplification test; NR = not reported; PO = "per os" - oral administration; RNA = ribonucleic acid; TOC = test of cure

Note: These studies did not meet the eligibility criteria but had 1 relevant treatment group

^aOnly 1 treatment arm in the randomized controlled trial was relevant to our study.

^bPopulation characteristics were reported for entire sample and were unavailable for relevant treatment arm.

^cThe following studies included ceftriaxone plus doxycycline as an intervention: Belakabi et al., Aoki et al. and Bizova et al.

^dIn the Wind et al. study, patients received treatment with ceftriaxone plus azithromycin only if they were coinfecting with *Chlamydia trachomatis*.

Table 10: Characteristics of Relevant Case Series

Study citation, country, funding source	Study design, setting	Population characteristics	Treatments	Clinical outcomes
Belga et al. (2019) ²⁷ Country: Canada Funding source: None declared	Retrospective case series Setting: Acute care centres, community providers, STI clinics, between 2000 and 2016	Adults (≥ 12 years) with a diagnosis of gonococcal conjunctivitis (ocular infection) Total number of patients, N = 45 <ul style="list-style-type: none"> • TOC data available for n = 7 cases Age, median (IQR) <ul style="list-style-type: none"> • 24 (20 to 33) Sex, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Female: 19 (42%) • Male: 26 (58%) Ethnicity, n(%) <ul style="list-style-type: none"> • White: 13 (28.9) • First Nations: 15 (33.3) • Other: 3 (6.7) • Unknown: 14 (31.1) Sexual partner, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Bisexual: 2 (4.4) • Opposite sex: 25 (55.6) • Same sex: 6 (13.3) • Unknown: 12 (26.7) HIV status, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Negative: 33 (73.3) • Positive: 2 (4.4) • Unknown: 10 (22.2) 	Cefixime 800 mg PO single dose Ceftriaxone 2 g IV single dose Ceftriaxone < 2 g IV single dose	Outcomes: Microbiological cure

g = grams; HIV = human immunodeficiency virus; IV = intravenous, IQR = interquartile range; mg = milligrams; PO = "per os"- oral administration; TOC = test of cure

Table 11: Summary of Findings of Relevant Single-Arm Studies

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings
Bizova et al., (2024) ¹⁶ Randomized controlled trial ^a	Ceftriaxone 1 g IM single dose plus azithromycin 2 g PO single dose	Microbiological cure (negative-NAAT TOC and culture TOC)	Per-protocol analysis (n = 76) <ul style="list-style-type: none"> • Gonorrhea overall <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative culture and NAAT: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100) ◦ Negative culture 1 week: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100) ◦ Negative culture 3 weeks: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100) ◦ Negative NAAT 3 weeks: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100) • Urogenital gonorrhea <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative culture and NAAT 3 weeks: 49/49 (100.0%; 95% CI, 93 to 100) • Rectal gonorrhea <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative culture and NAAT 3 weeks: 37/37 (100.0%; 95% CI, 91 to 100) • Pharyngeal gonorrhea <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative culture and NAAT 3 weeks: 21/21 (100.0%; 95% CI, 84 to 100) • <i>Chlamydia trachomatis</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Negative NAAT after 6 weeks: 23/23 (100.0%; 95% CI, 85 to 100)
		Clinical cure (clinical assessment of the patient by the physician)	Per-protocol analysis (n = 76) <ul style="list-style-type: none"> • Resolution of symptoms: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100)
		Serious adverse events (NR)	Per-protocol analysis (n = 76) <ul style="list-style-type: none"> • Serious adverse events <ul style="list-style-type: none"> ◦ None: 76/76 (100.0%; 95% CI, 95 to 100) ◦ At least 1: 0/76 (0%; 95% CI, 0 to 0.05)
Belakebi et al., (2023) ¹⁷ Prospective cohort study	Ceftriaxone 1 g IM single dose	Microbiological cure (Negative TOC, method NR)	Ceftriaxone group (n = 63) <ul style="list-style-type: none"> • Response rate in patients 93.65% (95% CI, 83.75% to 97.95%)
		Treatment Failure (positive TOC)	<ul style="list-style-type: none"> • Positive TOC: 4/63 (6.3%) patients treated with 1g ceftriaxone alone had a positive TOC after first treatment <ul style="list-style-type: none"> ◦ 2 were considered as a delayed bacterial clearance because a further TOC was negative without further treatment ◦ 2 were considered as early re-contaminations
		Serious adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • No serious adverse effect was declared

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings	
Aoki et al., (2021) ¹⁸ Prospective cohort study	Ceftriaxone 1 g IV single dose	Microbiological cure (NAAT- negative TOC)	<ul style="list-style-type: none"> All sites: <ul style="list-style-type: none"> 204/208 (98.1%; 95% CI, 95.2% to 99.3%) Pharyngeal infections: <ul style="list-style-type: none"> 135/138 (97.8%; 95% CI, 93.8% to 99.4%) Rectal infections: <ul style="list-style-type: none"> 69/70 (98.6%; 95% CI, 92.3% to 99.9%) 	
		Treatment Failure (positive TOC)	<ul style="list-style-type: none"> Positive TOC: Treatment failure (4 cases) <ul style="list-style-type: none"> After re-treatment with a single dose of 1 g IV ceftriaxone (3 cases) or combination therapy of ceftriaxone plus doxycycline (dose, route, and frequency NR), all cases were cleared 	
		Resistance (determine MICs, method NR)	<ul style="list-style-type: none"> MIC: 1 case showed MIC = 0.5 mcg/mL, which was treated successfully 	
Klausner et al., (2020) ¹⁹ Single-arm clinical trial	Ciprofloxacin 500 mg PO single dose	Microbiological cure ^b (negative culture)	<p>Intent to treat [number of infections with cure/ number of infections (%; 95% CI)]</p> <ul style="list-style-type: none"> All sites: 154/168 (91.7%; 95% CI 87.6 to 100.0) Cervical/urethral: 38/39 (97.4%; 95% CI 90.4 to 100.0) Rectal: 81/89 (91%; 95% CI 85.0 to 100.0) Pharyngeal: 35/40 (87.5%; 95% CI 77.0 to 100.0) <p>Microbiological intent to treat [number of infections with cure/number of infections (%; 95% CI)]</p> <ul style="list-style-type: none"> All sites: 121/129 (93.8%; 95% CI, 89.6 to 100.0) Cervical/urethral: 33/34 (97.1%; 95% CI, 89.1 to 100.0) Rectal: 74/79 (93.7%; 95% CI, 88.0 to 100.0) Pharyngeal: 14/16 (87.5%; 95% CI, 69.5 to 100.0) <p>Per-protocol [number of infections with cure/ number of infections (%; 95% CI)]</p> <ul style="list-style-type: none"> All sites: 117/117 (100%; 95% CI, 97.5 to 100.0) Cervical/urethral: 30/30 (100%; 95% CI, 90.5 to 100.0) Rectal: 73/73 (100%; 95% CI, 96.0 to 100.0) Pharyngeal: 14/14 (100%; 95% CI, 80.7 to 100.0) 	
Barbee et al., (2019) ²⁰ Single-arm clinical trial	Gentamicin 260 mg IM single dose	Microbiological cure (negative culture)	<ul style="list-style-type: none"> Cured: 2/10 (20%; 95% CI, 2.5%–55.6%) 	

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings
		Treatment Failure (positive culture for gonorrhea)	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment failure: 8/10 (80%, 95% CI, NR)
		Resistance (standard antimicrobial MICs by agar dilution)	<ul style="list-style-type: none"> • MIC thresholds: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Among treatment failures (n = 8), none had a TOC gentamicin MIC > 1 doubling dilution greater than the enrolment MIC ◦ All cultured isolates (enrolment and TOC) had MIC ≤ 8 mg/L
		Adverse events (patient reported)	<ul style="list-style-type: none"> • Mean injection pain, range: 2 (1 to 7) • Patients reporting any adverse event: 7/13 (53.8%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Headaches: 6/13 (46.2%) ◦ Hearing changes: 1/13 (7.7%) ◦ Urine changes: 1/13 (7.7%) ◦ Vomiting changes: 1/13 (7.7%) ◦ Fatigue changes: 2/13 (15.4%)
Hook et al., (2019) ²² Randomized controlled trial ^a	Ceftriaxone 250 mg IM single dose	Microbiological cure (NAAT-negative TOC or culture)	Urogenital sites: <ul style="list-style-type: none"> • All participants: 91/100 (91%) • Women: 16/17 (94.1%) • Men: 75/83 (90.4%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Heterosexual men: 44/48 (91.7%) ◦ MSM/bisexual men: 31/35 (88.6%)
		Clinical cure (investigator assessment of urogenital site at the TOC visit)	Clinical result at TOC Visit - Ceftriaxone group, n = 95 <ul style="list-style-type: none"> • Clinical cure: 79/95 (91.9%) • Clinical failure: 7/95 (8.1%) • Had remaining or new signs and symptoms at urogenital site: 7/95 (8.1%) • Missing clinical data from urogenital site: 0/95 (0%)
		Treatment failure (positive culture)	Culture positive at TOC <ul style="list-style-type: none"> • All anatomical sites: 3 • Urogenital site: 3 • Pharyngeal site: 0 • Rectal site: 0 • Missing TOC culture data: 6 • Additional antimicrobials: 0

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings
		Adverse events (patient reported)	AEs Reported by $\geq 2.0\%$ of Participants, Ceftriaxone (N = 154) <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea: 11/154 (7.1%) • Nausea: 2/154 (1.3%) • Headache: 7/154 (4.5%) • Vomiting: 1/154 (0.6%) • Flatulence: 0/154 (0.0%) • Dizziness: 1/154 (0.6%) • Injection-site pain: 7/154 (4.5%)
Chen et al., (2019) ²¹ Randomized controlled trial ^a	Ceftriaxone 500 mg IM single dose plus azithromycin 1g PO single dose	Microbiological cure (negative culture or NAAT-negative TOC)	<ul style="list-style-type: none"> • Eradication (negative NG culture) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 109/129 (84%) • Indeterminate (culture result not available) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 20/129 (16%)
		Treatment failure (persistence- positive culture or positive NAAT)	<ul style="list-style-type: none"> • Persistence (positive culture or positive NAAT) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 0/124 (0%)
		Adverse events (patient reported)	Ceftriaxone + azithromycin group, n = 131 <ul style="list-style-type: none"> • One or more adverse events: 45/131 (34%) • Adverse events related to study drug: 33/131 (25%) • Gastrointestinal disorders: 31/131 (24%) Adverse events in > 2% of patients <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea: 20/131 (15%) • Nausea: 15/131 (11%) • Abdominal pain: 4/131 (3%) • Abdominal discomfort: 0/131 (0%) • Abdominal distension: 0/131 (0%) • Abdominal pain upper: 0/131 (0%) • Vomiting: 0/131 (0%) • Headache: 7/131 (5%) • Dizziness: 3/131 (2%) • Lethargy: 3/131 (2%) • Trichomoniasis: 0/131 (0%)
Taylor et al., (2018) ²⁴ Randomized controlled trial ^a	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	Microbiological cure (NAAT-negative TOC or culture)	Microbiological cure % (cure/confirmed infection; 95% CI) <ul style="list-style-type: none"> • Micro-Intention to treat <ul style="list-style-type: none"> ◦ Urethra or cervix - 100% (28/28; 88 to 100) ◦ Rectum - 100% [3/3; 29 to 100] ◦ Pharynx - 100% [4/4; 40 to 100] • Per-protocol <ul style="list-style-type: none"> ◦ Urethra or cervix - 100% [21/21;

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings
			89 to 100) <ul style="list-style-type: none"> o Rectum - 100% [3/3; 29 to 100) o Pharynx - 100% [4/4; 40 to 100)
		Clinical cure (investigator's assessment)	Cure: <ul style="list-style-type: none"> • In the micro-ITT population, among participants with signs and symptoms of gonorrhea infection at baseline, cure occurred in 26 of 27 participants (96%; 95% CI, 81 to 100) in the group that received ceftriaxone
		Adverse events (patient reported)	Ceftriaxone group, n = 40 <ul style="list-style-type: none"> • Any system organ class <ul style="list-style-type: none"> o Mild: 14/40 (35%) o Moderate: 4/40 (10%) o Severe: 0/40 (0%) o Not Related to Trial Drug: 12/40 (30%) o Related: 6/40 (15%) • Gastrointestinal disorders <ul style="list-style-type: none"> o Mild: 3/40 (8%) o Moderate: 0/40 (0%) o Severe: 0/40 (0%) o Not Related to Trial Drug: 1/40 (3%) o Related: 2/40 (5%) • General disorders <ul style="list-style-type: none"> o Mild: 2/40 (5%) o Moderate: 0/40 (0%) o Severe: 0/40 (0%) o Not Related to Trial Drug: 1/40- (3%) o Related: 1/40 (3%) • Investigations <ul style="list-style-type: none"> o Mild: 0/40 (0%) o Moderate: 1/40 (3%) o Severe: 0/40 (0%) o Not Related to Trial Drug: 1/40 (3%) o Related: 0/40 (0%) • Nervous system disorders <ul style="list-style-type: none"> o Mild: 2/40 (5%) o Moderate: 0/40 (0%) o Severe: 0/40 (0%) o Not Related to Trial Drug: 1/40 (3%) o Related: 1/40 (3%)

Study citation and study design	Intervention	Outcome (method of measurement)	Main study findings
Allan-Blitz et al., (2018) ²³ Retrospective review of patient records	Ciprofloxacin 500 mg PO single dose	Microbiological cure (negative TOC, method NR)	<ul style="list-style-type: none"> Negative TOC result: 25/25 (100%, 95% CI, 83%–100%)
Ito et al., (2016) ²⁵ Prospective cohort study	Ceftriaxone 1 g IV single dose	Microbiological cure (NAAT-negative TOC)	<ul style="list-style-type: none"> Negative result for participants followed-up between 5 and 9 days after treatment: 111/111 (100%) Efficacy against gonococcal urethritis: 100% Positive test result for participants followed-up between 10 and 18 days after treatment: 3/60 (5%) Negative result for participants followed-up between 2 and 41 days after treatment: 191/194 (98.5%; 95% CI 96.8% – 100%)
		Resistance (MICs by agar dilution)	Ceftriaxone MICs isolates, n = 136 <ul style="list-style-type: none"> Persistence according to MIC 0.008 mg/L: 1/136 (0.7%) <ul style="list-style-type: none"> evaluated at 13 days after treatment Persistence where MIC (mg/L) were not determined: 2/136 (1%) <ul style="list-style-type: none"> Evaluated at 15 and 17 days, respectively, after treatment
		Adverse events (patient reported)	<ul style="list-style-type: none"> Any adverse event: 7/220 (3.2%) Diarrhea (grade 1): 4/220 (1.8%) Urticaria (during administration of ceftriaxone): 3/220 (1.3%) <ul style="list-style-type: none"> 1 event classified as grade 1, other 2 were grade 3
Wind et al., (2016) ²⁶	Ceftriaxone 500 mg IM single dose	Microbiological cure (negative RNA and DNA-based NAAT TOC)	All sites of infection (cure/confirmed infection; 95% CI): <ul style="list-style-type: none"> DNA clearance: 23/23 (100%; NR) RNA clearance: 23/23 (100%; NR) By site of infection: <p>Vagina/endocervix (cure/confirmed infection; 95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> DNA clearance: 11/11 (100%; NR) RNA clearance: 11/11 (100%; NR) <p>Rectum (cure/confirmed infection; 95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> DNA clearance: 9/9 (100%; NR) RNA clearance: 9/9 (100%; NR) <p>Urethra (cure/confirmed infection; 95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> DNA clearance: 3/3 (100%; NR) RNA clearance: 3/3 (100%; NR)

Appendix 6: Nucleic Acid Amplification Test and Culture Methods of Studies

Note this appendix has not been copy-edited.

Table 13: NAAT and Culture Methods of Included Publications

Study citation	NAAT methods	Culture methods
de Vries et al. (2022) ¹⁴	Aptima Combo 2, Hologic, Marlborough, MA, US	Swabs and urethral samples were directly inoculated onto plates with BBL GC-Lect Agar (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, US) and incubated for 48 hours. Suspected colonies were identified as NG by a positive oxidase test and matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI)-TOF (Bruker, Billerica, MA, US). Pure colonies were grown on NG agar plates eDetails NRiched with 1% Iso VitaleX (BioTRADING Benelux, Mijdrecht, Netherlands)
Rob et al. (2020) ¹³	GeneProof	Swabs for cultivation of NG were immediately inoculated onto non-selective and selective modified Thayer-Martin agar plates. Inoculated agar plates were transferred to the hospital laboratory within 1 hour for incubation in 48 hours at 36°C in a humid 5% CO ₂ eDetails NRiched atmosphere. Suspected gonococcal colonies were species verified using biochemical NEISSERIAtest (LACHEMA, Brno, Czech Republic) and Gram-stained microscopy.
Ross et al. (2019) ^{11,12}	Aptima Combo 2, Hologic, MA, US. If the local laboratory did not use Aptima Combo 2 NAAT, additional samples were tested at Public Health England (London, UK)	Culture specimens were processed according to local laboratory procedures, and pure viable cultures confirmed to be NG were frozen to -70°C or below and shipped to Public Health England for antimicrobial sensitivity testing

CA = California; CO₂ = Carbon dioxide; Ct = cycle threshold; MA = Massachusetts; NA = Not applicable; NAAT = nucleic acid amplification test; NG = *Neisseria gonorrhoeae*; NJ = New Jersey; PCR = polymerase chain reaction.

Table 14: NAAT and Culture Methods of Relevant Single-Arm Studies

Study citation	NAAT methods	Culture methods
Bizova et al., (2024) ¹⁶	Cobas 4800 CT/NG NAAT assay (Roche Diagnostics)	Swabs for cultivation of NG were sampled and immediately inoculated onto nonselective and selective modified Thayer-Martin agar plates. Inoculated agar plates were directly transferred to the hospital laboratory for incubation at 36C in a humid 5% CO ₂ -enriched atmosphere for 48 hours. Suspected gonococcal colonies were species verified using the biochemical NEISSERIA test(LACHEMA) or the PolyViteX VCAT3 medium (Biomerieux)

Study citation	NAAT methods	Culture methods
Belakebi et al., (2023) ¹⁷	Details NR	Details NR
Aoki et al., (2021) ¹⁸	TMA (Bio Medical Laboratories, Inc. Tokyo, Japan) was used to detect NG and CT in clinical specimens collected from mouth washing and rectal swabs	NA
Klausner et al., (2020) ¹⁹	NA	Details NR
Barbee et al., (2019) ²⁰	NA	Specimens for culture were obtained with a polyester swab, plated directly onto selective Thayer-Martin media, and placed in a candle (CO ₂) jar in a 37°C incubator within 15 minutes of collection. Plates were transported to the Neisseria Reference Laboratory daily.
Hook et al., (2019) ²²	NAAT (Aptima Combo 2)	Cultures were analyzed by local laboratories for NG and identified isolates were sent to a central laboratory (The University of Alabama Birmingham Infectious Disease STD Program Laboratory) for agar dilution susceptibility testing using standard methods
Chen et al., (2019) ²¹	The Cobas 4800 CT/NG test (Roche, Basel, Switzerland; Australian sites) or Aptima Combo 2 Assay (Hologic, Marlborough, MA, US; US site) were used for the detection of NG and CT nucleic acid in genital, pharyngeal, and rectal specimens. For specimens in which NG was detected by the Cobas assay, specimens were considered positive if confirmatory testing with quantitative PCR targeting the <i>opa</i> gene was also positive. For extragenital samples in which NG was detected by the Cobas assay, specimens were considered positive if quantitative PCR targeting the <i>opa</i> gene and quantitative PCR targeting the <i>porA</i> pseudogene were both positive.	NG was cultured and identified using selective agar media (modified Thayer-Martin media or equivalent, incubated overnight at 35 to 37°C in 5% CO ₂), colony morphology, Gram stains, oxidase tests, and carbohydrate utilization assays.
Taylor et al., (2018) ²⁴	NAAT was performed at local laboratories or at the Infectious Diseases Laboratory at the University of Alabama at Birmingham (UAB) with the use of Aptima Combo 2 (Hologic)	Modified Thayer-Martin agar plates were inoculated and immediately placed in a CO ₂ -enriched environment before transport to local laboratories. Plates were read at 24, 48, and 72 hours after inoculation. Colonies containing oxidase-positive, gram-negative diplococci were presumed to be NG. Isolates were frozen and shipped to the UAB laboratory, where the identification of neisseria, hemophilus, moraxella, and related bacteria was confirmed with the use of the Remel RapID NH System
Allan-Blitz et al., (2018) ²³	Details NR	Details NR

Study citation	NAAT methods	Culture methods
Ito et al., (2016) ²⁵	First-voided urine specimens were obtained for testing of NG by the APTIMA Combo 2 assay (Gen-Probe Incorporated, San Diego, CA, US)	NA
Wind et al. (2016) ²⁶	<p>RNA-based NAAT: Samples for RNA-based NAAT were collected using Aptima vaginal swab specimen kits for vaginal and anal samples, and Aptima urine.</p> <p>Specimen kits for urine samples. All were tested using the Aptima Combo 2 assay for NG and <i>C. trachomatis</i> on the Tigris direct tube sampling system (Hologic, San Diego, CA), and relative light units (RLUs) were reported. Equivocal results were retested using the Aptima GC assay (Hologic).</p> <p>DNA-based NAAT: Samples for DNA-based NAAT were collected using Cobas PCR female swab sample kits for vaginal and anal sampling, and the Cobas PCR urine sample kits for urine samples. All were tested using the Cobas 4800 assay for NG and <i>C. trachomatis</i> (Roche, Basel, Switzerland); Ct of positive samples was reported.</p>	NA

CA = California; Ct = cycle threshold; MA = Massachusetts; NA = Not applicable; NAAT = nucleic acid amplification test; NG = *Neisseria gonorrhoeae*; NJ = New Jersey; NR = not reported; PCR = polymerase chain reaction; STD = sexually transmitted disease; TMA = transcription mediated amplification; UAB = University of Alabama at Birmingham.

Pour en savoir plus sur CoLab et son travail, visitez colab.cadth.ca.



L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada

Réseau **CoLab**

Cet examen rapide a été réalisé par la Knowledge Synthesis Team, du Knowledge Translation Program, dans le cadre du Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments (EPCM). Ce travail a reçu l'appui de l'ACMTC et de son Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments, grâce au financement de Santé Canada.

Décharge : L'information que renferme le document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTC) ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise à la présente décharge et aux modalités d'utilisation disponibles au cadth.ca/fr. L'ACMTC n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTC.

L'ACMTC : L'ACMTC est un organisme sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments et des dispositifs médicaux au sein de notre système de santé.

CoLab : CoLab est un réseau pancanadien d'experts de la recherche appliquée, des méthodologies scientifiques et de l'analyse de données. Les membres travaillent avec le Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments de l'ACMTC afin de fournir en temps opportun des données probantes fiables sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments après leur mise en marché.

L'ACMTC et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTC et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.