

Urethritis

Erregerspektrum, Abklärung und Therapie – Teil 1

Ursula Kälin, Urs Lauper^a, Stephan Lautenschlager

Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli, ^a Klinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Die Urethritis wird durch zahlreiche unterschiedliche Erreger verursacht. Bei der Erstkonsultation sollte mittels Direktpräparat zwischen einer GU und einer NGU differenziert und entsprechend therapiert werden.
- Die Gonokokken-Infektion, die seit zehn Jahren in der Schweiz jährlich zunimmt, kann mit einer Infektion mehrerer anatomischer Strukturen einhergehen.
- Bei der Gonorrhoe sind aktuell nur noch die Cephalosporine ohne nennenswerte Resistenzbildungen wirksam.
- Bei einer manifesten venerischen Urethritis sollten weitere STI ausgeschlossen werden.


Summary

Urethritis

Pathogenic spectrum, assessment and treatment – Part 1


- *Urethritis is caused by a large number of different pathogens. At the first consultation GU and NGU should be differentiated by direct specimen test and treatment started accordingly.*
- *Gonococcal infection, which has steadily increased in Switzerland over the last ten years, may be associated with infections in multiple anatomical structures.*
- *In gonorrhoea cephalosporins are at present the only remaining drugs that are effective without developing appreciable resistance.*
- *In cases of manifestly sexually transmitted urethritis, other STIs should be ruled out.*

Einleitung

Grundsätzlich muss bei der Diagnosestellung einer Urethritis primär ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden, was gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten bieten kann [1]. Wenn eine Urethritis mit der typischen Klinik von Algurie und Fluor mit >5 Leukozyten in 5 Gesichtsfeldern (oder >10 Leukozyten in 5 Gesichtsfeldern im Erststrahlurin) bestätigt ist, muss zwischen einer nichtinfektiösen und einer infektiösen Form unterschieden werden (Tab. 1 )¹. Typische Ursachen nichtinfektiöser Urethritiden sind mechanisch-traumatische Auslöser wie das Einführen von Fremdkörpern, exzessiver Sexualverkehr, bestimmte SM-Praktiken sowie das wiederkehrende Ausstreifen des Penis zur Selbst-

kontrolle bei Fluor. Ebenfalls können chemische (z.B. Desinfizientien, Seifen) oder lokale Ursachen wie kongenitale Anomalien, Phimosen, Neoplasien von einer nichtinfektiösen Urethritis begleitet sein. Im Folgenden wird jedoch ausschliesslich auf die infektiöse Urethritis, auf deren Erregerspektrum, die notwendigen Abklärungsschritte und Therapiemassnahmen eingegangen.

Traditionell wird die infektiöse Urethritis in zwei Gruppen eingeteilt: in die durch Gonokokken hervorgerufene Urethritis (GU) und die sogenannte nichtgonorrhoeische Urethritis (NGU) – eine Gruppe von Infektionen ähnlicher Symptomatik mit damals unklarer, heterogener und schwer bestimmbarer Ätiologie. Diese Einteilung ist historisch entstanden, um die NGU gegenüber der viel besser erforschten und gravierenderen gonorrhoeischen Urethritis abzugrenzen. Die NGU, früher auch unspezifische Urethritis genannt, war neben der Gonorrhoe vergleichsweise selten, übertrifft jedoch heute deren Inzidenz bei weitem. Für 2005 wurde geschätzt, dass in den USA jährlich 2,8 Mio. Chlamydien-Neuinfektionen sowie etwa 700 000 Gonokokkeninfektionen auftreten. Bezüglich anderer Urethritiserreger können keine Daten erhoben werden, da hierfür keine Meldepflicht besteht. In der Schweiz besteht eine Labormeldepflicht für Chlamydien- und Gonokokkeninfektionen, die 2006 5812 bzw. 901 Fälle ausmachten. Für die Gonorrhoe, die seit 1996 in der Schweiz jährlich zunimmt, bedeutet dies fast eine Vervierfachung in der letzten Dekade. Die Chlamydieninfektionen haben sich seit 1999–2006 knapp verdreifacht. Paget et al. [2] gehen jedoch von einer beträchtlich höheren Prävalenz aus, da sowohl bei Frauen wie auch bei Männern die Infektion häufig asymptomatisch verlaufen kann. Als typische Beschwerden gelten jedoch Ausfluss, Algurie und eventuell Juckreiz. Frauen berichten gelegentlich über verstärkte Schmerzen während der Menstruation.

Obwohl die meisten Urethritiden heute bei Früherkennung antibiotisch einfach zu behandeln sind, können insbesondere bei der Gonorrhoe ernsthafte Komplikationen assoziiert sein (Tab. 2 )². Neben Infertilität, Extrauterin gravidität und aufsteigender Infektion bis zum Befall des gesamten Beckens (PID) können während des Geburtsvorgangs auch Neugeborene infiziert werden (Konjunktivitis, Iritis, Otitis, Pneumonie) [3].

Zusätzlich besteht ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Akquisition und Transmission von HIV [4].

Der sorgfältigen Sexualanamnese kommt bei den STI eine grosse Bedeutung zu. Vorurteilslos sollte nach der sexuellen Präferenz, Anzahl der Sexualpartner sowie durchgeführten Praktiken gefragt werden, da das Übertragungsrisiko je nach Praktik variieren kann. Anale oder insbesondere orale Infektionen können sehr häufig ohne Symptome verlaufen, weshalb auch hier explizit nachgefragt werden muss.

Die Art der Kontrazeption steht ebenfalls in engem Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko, da ein regelmässiger Kondomgebrauch eine Urethritis verhindern kann [5]. Bei Verwenden von Kondomen für Oralsex konnte ebenfalls eine deutliche Reduktion der pharyngealen Gonorrhoe bei weiblichen Prostituierten dokumentiert werden [6].

Beim Vorliegen einer Urethritis sollte zusätzlich nach anderen STI gesucht und neben einem Syphilis-Screening eine HIV-Abklärung eingeleitet werden.

Gonokokken-Urethritis

Gonokokken – gramnegative Diplokokken – bevorzugen die Zylinderepithelien der weiblichen und männlichen Urethra, des Zervikalkanals, des Rektums, der Konjunktiven und des Rachens, während die von Plattenepithel ausgekleidete Vagina der erwachsenen Frau vom Erreger verschont bleibt.

Die Gonorrhoe stellt heute mit weltweit rund 25 Millionen Erkrankungsfällen eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen dar. Die Inzidenz erreichte zum Ende des Zweiten Weltkriegs in den westlichen Ländern einen Gipfel und sank anschliessend stark ab. In den frühen 1960er Jahren setzte trotz weltweiter Kontrollmassnahmen und wirksamer Therapie aufgrund eines freizügigeren Sexualverhaltens ein steiler Aufwärtstrend ein. Seit 1980 ebnete die Gonorrhoe in erster Linie wegen besserer individueller Schutzmassnahmen vor der HIV-Infektion und wegen verbesserter therapeutischer und diagnostischer Möglichkeiten wieder ab. Gemäss aktuellen Daten aus Westeuropa lässt sich in den letzten Jahren hingegen erneut eine beachtliche Zunahme der Gonorrhoe dokumentieren, wobei die Rate der asymptomatisch Infizierten höher ist, als bisher angenommen wurde [7]. Entscheidend für die Weiterverbreitung ist neben fehlenden Schutzmassnahmen der häufig symptomlose Verlauf der Erkrankung. Die Übertragung erfolgt ausschliesslich durch direkten Schleimhautkontakt, meist beim Geschlechtsverkehr oder beim Geburtsvorgang. In 10–20% der Fälle besteht eine Koinfektion mit *Chlamydia trachomatis*.

Die Mehrzahl der infizierten Männer entwickelt innerhalb von zwei bis sechs Tagen nach der Infektion einen urethralen Ausfluss und Dysurie. Das Orificium urethrae kann geschwollen und gerötet sein (Abb. 1 ). Bei längerem Bestehen kann es zu einer Balanoposthitis kommen, die lediglich irritativ bedingt ist. In den letzten Jahren findet sich bei Patienten zunehmend nur ein spärlicher seröser Ausfluss, weshalb klinisch eine NGU nicht differenziert werden kann. Diese Männer sind tagsüber symptomfrei und nur vor der ersten Miktion kann morgens ein Eitertropfen (Bonjour-Tropfen) exprimiert werden. Bei mindestens 10% aller infizierten Männer nimmt die Gonorrhoe einen völlig asymptomatischen Verlauf. Ein Befall der hinteren Harnröhre wird durch Pollakisurie mit terminaler Hämaturie angezeigt. Als Komplikation dieser Posteriorgonorrhoe kann eine Infektion der bulbourethralen Drüsen (Cowper-Drüsen) bis hin zum Cowper-Abszess vorkommen. Die aufsteigende Gonor-

Tabelle 1. Urethritisformen.

Infektiöse Urethritis:

- Gonokokken U. (20%)
- Nicht-Gonokokken U.
 - Chlamydien U. (15–41%)
 - Nicht-Chlamydien-Nicht-Gonokokken U. (50%)
 - *Mycoplasma genitalium* (11–35%)
 - *Mycoplasma hominis* (? 2–89%)*
 - *Ureaplasma urealyticum* (? 9–42%)*
 - Bakterien (orale, anale Flora) und *Candida* spp. (20%)
 - Viren: Herpes-simplex-Virus (2–12%)
Adenoviren
 - *Trichomonas vaginalis* (3–20%)
 - Keine Erregerisolation (20–50%)


Nichtinfektiöse Urethritis:

- Mechanische Irritation
 - Selbstkontrolle (Angst, Schuldgefühle)
 - Autoerotische Manipulation/SM-Praktiken
- Fremdkörper


Prozentzahlen gelten für Urethritis beim Mann.

* Bedeutung und Inzidenz kontrovers diskutiert.

Tabelle 2. Komplikationen der gonorrhoeischen Urethritis.

Bei der Frau	Beim Mann
Vulvitis (Abb. 3 )	Balanoposthitis
Skenitis/Periurethralabszess	Tysonitis
Bartholinitis	Paraurethritis
Endometritis	Periurethralabszess
Salpingitis	Cowperitis
Pelvic inflammatory disease (PID)	Lymphangitis
Disseminierte gonorrhoeische Infektion (DGI)	Penisödem
– meist Arthritis-Dermatitis-Syndrom	Urethrale Strikturen
– selten Endokarditis	Epididymitis
– selten Meningitis	Vesikulitis
Blutungen	Prostatitis
Infertilität	Selten disseminierte gonorrhoeische Infektion
Extraterinschwangerschaften	

rhoe kann eine Prostatitis, Vesikulitis, und Epididymitis zur Folge haben (Tab. 2).

Die Gonorrhoe der Frau betrifft insbesondere die Zervix. Bei 70–90% der Frauen mit Cervicitis gonorrhoeica ist eine begleitende Urethritis vorhanden. Ebenfalls nicht selten findet sich gleichzeitig eine Proktitis, die im Gegensatz zur Proktitis bei homosexuellen Männern (Abb. 2 ) nach ungeschütztem Analverkehr meist asymptomatisch verläuft. Vermehrter Fluor ist das Leitsymptom der Gonorrhoe bei der Frau, zusätzlich können stechende Schmerzen oder Brennen bei der Miktion bestehen. Menorrhagie und Methrorrhagie sind Symptome der Mitbeteiligung des Endome-

triums. Meist findet man bei der klinischen Untersuchung weisslich-gelben Fluor aus dem Zervikalkanal sowie eine Rötung und allenfalls ein Ödem der Portio mit Kontaktblutung. Gelegentlich kann Eiter exprimiert werden.

Die Komplikationen der Gonokokkeninfektion sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Diagnostik

Die Diagnostik beinhaltet einerseits das Direktpräparat, das beim Mann mittels Abstrich aus der Urethra und bei der Frau aus dem Zervikalkanal hergestellt wird. Vor dem Urethralabstrich sollte der Patient mindestens vier Stunden nicht uriniert haben. Bei spärlichem Ausfluss kann die Urethra des Mannes zur Sekretgewinnung von hinten nach vorne ausgestrichen werden. Beim Fehlen von Ausfluss sollte mit einem sterilen, dünnen Wattestab, der 1–2 cm in die Urethra eingeführt und dort vorsichtig gedreht wird, Sekret entnommen werden. Das Sekret wird auf einem Objektträger in dünner Schicht ausgestrichen und entweder nach Gram oder mit Methylenblau gefärbt. Die leukozytenreichen Stellen des Präparates werden nach intrazellulären Diplokokken mit Ölimmersion durchmustert.

Bei verdächtiger Anamnese ohne klinische Symptomatik, unklarem Beschwerdebild oder zweifelhafter Gramfärbung sollte die kulturelle Anzucht angestrebt werden. Für die Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit des Erregers ist die Kultur unabdingbar. Gonokokken to-



Abbildung 1
Entzündlich verändertes Orificium urethrae als alleiniger Hinweis für eine Gonokokken-Urethritis.

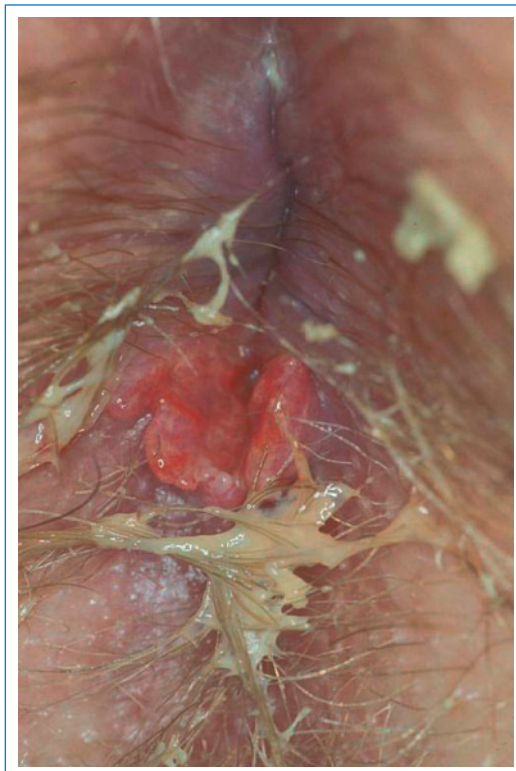


Abbildung 2
Purulente Gonokokken-Proktitis.

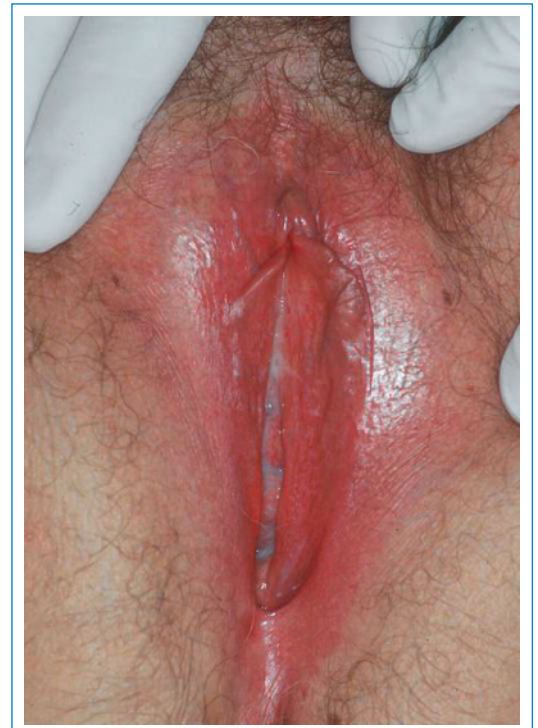


Abbildung 3
Begleit-Vulvitis bei Gonokokkeninfektion.

Tabelle 3. Therapie der unterschiedlichen Urethritisformen [10–12].

Erreger	Standardtherapie	Alternative Therapie
Gonorrhoe	Ceftriaxon (Rocephin®) 1× 125 mg i.m. oder Cefixim (Cephoral®) 1× 400 mg p.o.	Spectinomycin (Trobicin®) 1× 2 g i.m. oder Cefuroxim (Zinat®) 1× 1 g p.o.
Chlamydia trachomatis	Azithromycin (Zithromax®) 1× 1 g p.o. oder Doxycyclin (Doxycilin®) 2× 100 mg 7 d p.o.	Erythromycin (Erythrocin®) 4× 500 mg 7 d p.o. oder Ofloxacin (Floxal®) 2× 300 mg 7 d p.o. oder Levofloxacin (Tavanic®) 1× 500 mg 7 d p.o.
Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum	Azithromycin (Zithromax®) 1× 1 g p.o. oder Doxycyclin (Doxycilin®) 2× 100 mg 7 d p.o.	Erythromycin (Erythrocin®) 4× 500 mg 7–14 d p.o. oder Ofloxacin (Floxal®) 1× 400 mg 7 d p.o.
Mycoplasma genitalium	Azithromycin (Zithromax®) 1× 1 g p.o. oder Azithromycin (Zithromax®) über 5 Tage 1. Tag 500 mg, 2.–5. Tag 250 mg)	bei Resistenz: Moxifloxacin (Avalox®) 1× 400 mg p.o. für 7 Tage
Allg. Bakterien	Therapie nach Antibiotogramm	
Candida	Itraconazol (Sporanox®) 1× 100 mg 7–14 d p.o. oder Fluconazol (Diflucan®) 1× 50 mg 14–30 d p.o.	
Herpes	Aciclovir (Zovirax®) 5× 200 mg 5 d p.o. oder Famciclovir (Famvir®) 2× 125 mg 5 d p.o. oder Valaciclovir (Valtrex®) 2× 500 mg 3–5 d p.o.	
Trichomonaden	Metronidazol (Flagyl®) 1× 2 g (d 1+d 3) oder Metronidazol (Flagyl®) 2× 500 mg 7 d p.o. oder Tinidazol (Fasigyn®) 1× 2 g p.o.	

lierieren kein Austrocknen und müssen sofort nach der Abstrichentnahme auf ein Kulturmedium überimpft und unter Zugabe von CO₂ bebrütet werden. Bei entsprechender Anamnese sind zusätzlich Abstriche für eine Kultur aus dem Pharynx und von der Analgegend notwendig. Der Einsatz von Amplifikationsmethoden wie der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bietet sich in Fällen an, wo keine Kulturmethode zur Verfügung steht und die fehlende Testung der Antibiotikaempfindlichkeit in Kauf genommen wird. Der DNS-Nachweis mit PCR weist eine Sensitivität von 95% auf und hat den Vorteil, dass die Untersuchung an Erststrahlurin erfolgen kann [8].

Therapie

Mitte der 1940er Jahre, als Penicillin erhältlich wurde, konnte eine Gonorrhoe meist erfolgreich mit einer relativ tiefen Dosis behandelt werden. Im Verlauf zeigte sich jedoch eine zunehmende

Resistenzbildung gegen Penicillin, Tetracycline und Sulfonamide, was deren Anwendung ausschliesst. Heute gilt Ceftriaxon (Rocephin®) 125 mg i.m. als Therapie der Wahl. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass zurzeit in der Schweiz nur noch Ampullen à 500 mg zur Verfügung stehen. Weitere Therapieformen stellen die perorale Behandlung mit Cefixim (Cephoral®) 400 mg einmalig oder von anderen Cephalosporinen dar. Spectinomycin (Trobicin®) kann ebenfalls verabreicht werden, ist aber nur in 50% der pharyngealen Gonorrhoe wirksam (Tab. 3) [9]. Infolge der schnell wachsenden Resistenzproblematik sollte auf die Anwendung von Ciprofloxacin verzichtet werden.

Eine gleichzeitige Mitbehandlung von Chlamydien mit einem zweiten Antibiotikum basiert nicht auf Studienresultaten und sollte nur in Regionen mit hoher Chlamydien-Prävalenz, bei limitierten diagnostischen Mitteln oder bei fehlender Möglichkeit einer Kontrolluntersuchung in Erwägung gezogen werden.

Literatur

- 1 Leung A, Taylor S, Smith A, Spencer R, Horner P. Urinary tract infection in patients with acute non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2002;13:801–4.
- 2 Paget WJ, Zbinden R, Ritzler E, et al. National laboratory reports of Chlamydia trachomatis seriously underestimate the frequency of genital chlamydial infections among women in Switzerland. *Sex Transm Dis*. 2002;29:715–20.
- 3 Kohl PK. Gonorrhoe. *Urologe A*. 2006;45:1501–3.
- 4 Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis*. 2001;28:579–97.
- 5 Warner L, Stone KM, Macaluso M, Buehler JW, Austin HD. Condom use and risk of gonorrhoea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis*. 2006;33:36–51.
- 6 Wong ML, Chan RK, Koh D. Promoting condoms for oral sex: impact on pharyngeal gonorrhoea among female brothel-based sex workers. *Sex Transm Dis*. 2002;29:311–8.
- 7 Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? *BMJ*. 2002;324:1324–7.
- 8 Stary A. Chlamydia trachomatis: screening programs and the nucleic acid amplification assays. *Clin Dermatol*. 2002;20:164–9.
- 9 Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 3):S73–S76.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(No. RR-11):1–93.
- 11 Swiss Herpes Management Forum. Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:205–14.
- 12 Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS*. 2001;12(Suppl 3):27–9.

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Stephan Lautenschlager
Chefarzt

Dermatologisches Ambulatorium
Stadtspital Triemli

Herman Greulich-Strasse 70
CH-8004 Zürich

stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch