

Leitthema

Dermatologie 2023 · 74:835–850
<https://doi.org/10.1007/s00105-023-05230-6>
Angenommen: 6. September 2023
Online publiziert: 17. Oktober 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023



Urethritis – Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie

Susanne Buder^{1,2}

¹ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Berlin Neukölln, Berlin, Deutschland

² Konsiliarlabor für Gonokokken, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

In diesem Beitrag

– Erregerspektrum

Neisseria gonorrhoeae • *Chlamydia-trachomatis*-Urethritis Serovare D–K • *Mycoplasma genitalium* • *Trichomonas vaginalis*

– Diagnostik

Mikroskopie • Nukleinsäureamplifikationstechnologie • Therapieerfolgskontrolle • Neue Diagnostikverfahren • Kultur für *Neisseria gonorrhoeae*

– Therapie

Therapieversagen • Partnerbenachrichtigung, sexuelle Karez und Postexpositionsprophylaxe • Neue Medikamente und Impfstoffe

Zusammenfassung

Eine Urethritis kann durch ein breites Spektrum von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Viren hervorgerufen werden, wobei insbesondere *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* und *Trichomonas vaginalis* als klassische Erreger sexuell übertragbarer Infektionen (STI, sexually transmitted infection) im Fokus der diagnostischen Erwägungen stehen. Zur vollständigen Diagnosestellung wird ein stufenweises Vorgehen gewählt. Die Mikroskopie mit Färbepräparat ermöglicht bei symptomatischen Männern eine erste Unterscheidung zwischen gonorrhöischer und nicht-gonorrhöischer Urethritis als POC(Point-of-Care)-Test. Die Diagnostik mittels NAAT (nucleic acid amplification technology) wird zum spezifischen und sensitiven Erregernachweis genutzt und bietet als Multiplexdiagnostik die Möglichkeit zum Nachweis mehrerer Organismen aus derselben Probe. Zudem werden hierbei – im Vergleich zur Kultur – keine vitalen Organismen benötigt, was die Entnahme und Verwendung vielfältiger und weniger invasiver biologischer Proben (Erststrahlurin beim Mann oder Vaginalabstriche) ermöglicht. Die Empfindlichkeitstestung mittels Kultur bleibt für *N. gonorrhoeae* bei zunehmender Resistenzentwicklung unerlässlich. Die Therapie einer Urethritis richtet sich nach dem vermuteten oder nachgewiesenen Erreger unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien. Therapieversagen kann vielfältige Ursachen haben (Koinfektion, mangelnde Therapieadhärenz, Reinfektion oder Resistenz des Erregers) und erfordert ein erneutes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen und eine differenzierte Betrachtung.

Schlüsselwörter

Gonorrhoe · Chlamydia trachomatis · *Mycoplasma genitalium* · *Trichomonas vaginalis* · Sexuell übertragbare Infektionen

Einleitung

Die Urethritis ist eine Entzündung der Harnröhrenschleimhaut. Typische Symptome sind Dysurie, Algurie, Pruritus der Harnröhre und mukoider, mukopurulenter oder eitriger Ausfluss mit positivem Nachweis von mindestens 5 polymorphe kernigen Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung unter dem Mikroskop (Abb. 1).

Eine Urethritis wird durch ein breites Spektrum von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Viren verursacht, die häufig sexuell übertragen werden. Die Erregerverteilung zeigt global regionale Unterschiede und

hängt stark von der untersuchten Patientenpopulation ab. Bleibt die Infektion über einen längeren Zeitraum unbehandelt, kann die Entzündung fortschreiten und schwere Krankheitsbilder sowie Sterilität verursachen.

Erregerspektrum

Urethritiden, die durch *Neisseria (N.) gonorrhoeae*, *Chlamydia (C.) trachomatis* und *Mycoplasma (M.) genitalium* verursacht werden, können durch mikrobiologischen Erregernachweis mit hoher Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden. Es verbleibt jedoch eine Gruppe von 25–50 %



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

aller Urethritiden, die durch verschiedene Erreger wie Bakterien der Rachen- und Analflora, Pilze, Viren und Protozoen (Trichomonaden) ausgelöst werden können [1, 2].

Besonders Erreger aus dem Oropharynx wie *Haemophilus*-Arten (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*) und Meningokokken werden zunehmend als Auslöser von Urethritiden diagnostiziert [3–13]. *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus saprophyticus* können vor allem bei Patienten mit Harnröhrenkathetern Urethritis, Zystitis oder Prostatitis verursachen. Auch Streptokokken (grampositive Kettenkokken) und Enterokokken führen gelegentlich zu Urethritis. *Enterobacteriaceae* wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. und *Proteus* sp., aber auch

Nicht-Fermenter wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella* oder *Acinetobacter* können Harnwegsinfektionen mit Urethritis, Zystitis und Pyelonephritis, aber auch Prostatitis oder Epididymitis auslösen. Zur Diagnose sollte immer ein bakteriologischer Erreger nachweis durchgeführt werden. Die Therapie richtet sich nach dem jeweiligen Erreger und der entsprechenden Empfindlichkeitsprüfung [3].

Candida (C.) *albicans* und andere *Candida*-Arten (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) können – insbesondere bei Diabetes mellitus, Veränderungen des Hormonstatus oder lokaler oder allgemeiner Immundefizienz – eine Urethritis auslösen, die sekundär zu einer Balanitis oder Vulvovaginitis auftritt. Das Herpes-

simplex-Virus (HSV-1, HSV-2) kann eine sehr schmerzhafte Harnröhrenentzündung (Urethritis herpetica) verursachen, die in der Regel von Herpes-simplex-Ausbrüchen an den äußeren Genitalien begleitet wird. Seltener tritt eine solitäre intraurethrale Herpes-simplex-Virusinfektion auf. Weitere Viren wie z. B. Cytomegalovirus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Rötelnvirus können eine Urethritis als Teilsymptom der Infektion auslösen [14]. Adenoviren, die im Rahmen akuter respiratorischer Infektionen zirkulieren, verursachen nach sexueller Übertragung ebenfalls eine symptomatische Urethritis [15, 16].

Neben der erregerbedingten Urethritis können auch nichtmikrobielle Faktoren eine Urethritis verursachen. Angeborene oder postoperative Harnröhrenstrikturen, Tumoren und chemische Substanzen wie Medikamente, Nahrungsmittel und Gewürze können ebenfalls zu einer Urethritis führen. Auch mechanische Reizungen durch Katheter, Instrumente oder Fremdkörper sind mögliche Ursachen.

Aufgrund ihrer besonderen Stellung als STI-Erreger einer Urethritis sollen *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* Serovare D–K, *M. genitalium* und *Trichomonas (T.) vaginalis* ausführlicher dargestellt werden. Eine Urethritis kann eine HIV-Übertragung begünstigen [3, 17, 18]. Grundsätzlich sollte bei Nachweis einer sexuell übertragbaren Infektion die Diagnostik zum Nachweis aller weiteren STI (z. B. Syphilis, HIV, Hepatitis B und C) ausgedehnt werden.

Neisseria gonorrhoeae

Gonorrhö ist eine Infektionskrankheit, die durch das gramnegative Bakterium *Neisseria gonorrhoeae* verursacht wird. Sie tritt hauptsächlich an den Schleimhäuten des Urogenitaltrakts, des Analkanals, des Pharynx und der Bindehaut auf. Aufsteigende Infektionen können eine PID (pelvic inflammatory disease) verursachen oder im Falle einer hämatogenen Ausbreitung zu einer disseminierten Gonokokkeninfektion führen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass die Gonorrhö mit 82,4 Mio. Fällen pro Jahr weltweit die vierthäufigste sexuell übertragbare Krankheit nach Tri-

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMV	Cytomegalovirus
DGI	Disseminierte Gonokokkeninfektion
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GORENET	Gonokokken-Resistenz-Netzwerk
GO-Surv	Gonokokken-Resistenzsurveillance
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
HPV	Humane Papillomviren
HSV	Herpes-simplex-Virus
IUP	Intrauterinpessare
IUSTI	International Union against Sexually Transmitted Infections
<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Klebsiella</i> species
MDR-NG	Multidrug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
MHK	Minimale Hemmkonzentration
<i>M. genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
NAAT	Nucleic acid amplification technology
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NGU	Nicht-gonorrhöische Urethritis
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion
PeP	Postexpositionsprophylaxe
PID	Pelvic inflammatory disease
POC	Point-of-Care
PreP	Präexpositionsprophylaxe
<i>Proteus</i> sp.	<i>Proteus</i> species
SARA	Sexually acquired reactive arthritis
STI	Sexually transmitted infection
TIF	Tubare Infertilität
<i>T. vaginalis</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>U. parvum</i>	<i>Ureaplasma parvum</i>
<i>U. urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

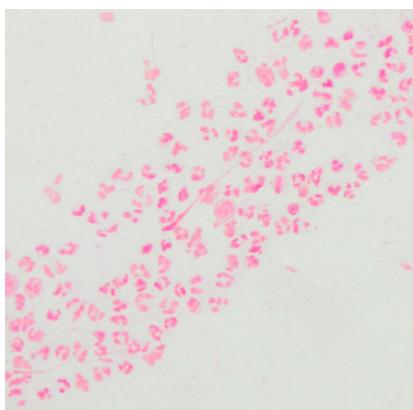


Abb. 1 ▲ Urethralabstrich, Gram-Färbung, neutrophile Granulozyten



Abb. 2 ▲ Urethritis gonorrhoeica

chomoniasis, *C.-trachomatis*-Infektionen und Genitalwarzen ist [19].

Der Mensch ist das einzige natürliche Reservoir von *N. gonorrhoeae*. Die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt, z.B. beim Geschlechtsverkehr oder bei der Geburt. Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 14 Tage. Der klinische Verlauf ist häufig asymptomatisch, vor allem bei urogenitalen Infektionen der Frau und bei rektalen und pharyngealen Infektionen, was für die Persistenz und die Übertragung von Gonorrhö entscheidend ist [20, 21].

Seit dem 19.09.2022 besteht eine nichtnamentliche Labormeldepflicht nach Infektionsschutzgesetz § 7.3 für alle Nachweise von *N. gonorrhoeae*. Außerdem sind bereits seit 2020 resistente Gonokokkenisolate meldepflichtig.

In den letzten Jahren ist eine deutliche Entwicklung der Resistenz gegen die üblicherweise verwendeten Antibiotika zu beobachten. Das weltweite Auftreten von Einzel- und Multiresistenzen bei *N. gonorrhoeae* schränkt die therapeutischen Möglichkeiten stark ein.

Das klinische Bild ist vor allem durch Schleimhautmanifestationen am Infektionsort gekennzeichnet, die sowohl zu lokalen Komplikationen als auch zu einer aufsteigenden Infektion oder einer disseminierten Gonokokkeninfektion (DGI) führen können. Neben dem breiten klinischen Spektrum bleiben etwa 60% aller Infektionen, insbesondere anal und pharyngeal, asymptomatisch. Trotz des möglichen Fehlens klinischer Anzeichen und Symptome bleiben die Erreger virulent

und können auf Sexualpartner übertragen werden, die dann eine symptomatische Gonorrhö entwickeln können. Symptomatik und Verlauf der Krankheit werden durch Wirtsfaktoren und den Gonokokkentyp bestimmt. So kann das klinische Erscheinungsbild geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen.

Die Mehrzahl der infizierten Männer entwickelt innerhalb von 2 bis 6 Tagen nach der Infektion deutlichen Harnröhrenausfluss und Dysurie. Das Orificium urethrae kann geschwollen und gerötet sein und zu einer Balanoposthitis führen (Abb. 2). Etwa ein Viertel aller Patienten entwickelt allerdings nur einen spärlichen serösen Ausfluss. Einige Patienten sind tagsüber asymptomatisch und zeigen nur am Morgen den Bonjour-Tropfen.

Bei der akuten Infektion können die Harnröhrendrüsen (Littré-Drüsen, Tyson-Drüsen oder Cowper-Drüsen) infiziert sein, und es kann zu einer schmerhaften Abszessbildung kommen. Die Cowperitis kann eine Verengung der hinteren Harnröhre (Cowper-Struktur) auslösen. Die aufsteigende Gonorrhö kann zu Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis und Epididymitis führen.

Der Gebärmutterhals mit dem Gebärmutterhalskanal ist bei der Frau der häufigste Infektionsort. Bei 70–90% der Frauen mit Cervicitis gonorrhoeica liegt eine begleitende Urethritis vor. Vermehrter Fluor vaginalis ist das Leitsymptom. Selten tritt eine Zystitis auf. Menorrhagie kann für eine Beteiligung des Endometriums sprechen. Die klinische Untersuchung bei gonorrhoeischer Zervizitis zeigt in der Regel gelben

bis weißlich-gelben Ausfluss aus dem Gebärmutterhalskanal, Rötung und Schwellung der Portio sowie Kontaktblutungen. Aus der Harnröhre kann Eiter austreten. Auch eine begleitende irritative Vulvitis ist möglich. Lokale Komplikationen durch eine meist einseitige Bartholinitis können auftreten. Die aufsteigende Gonokokkeninfektion (PID) findet sich bei der Frau als Salpingitis, Adnexitis oder eine Infektion des gesamten kleinen Beckens. Neben *N. gonorrhoeae* können auch viele andere Bakterienarten, insbesondere *C. trachomatis*, und Mischinfektionen ein ähnliches Krankheitsbild verursachen. Menstruation, Entbindung, Fehlgeburt oder Intrauterinimplantat (IUP) sind begünstigende Faktoren [22]. Die gonorrhoeische Salpingitis ist wegen ihrer langfristigen Folgen wie tubare Infertilität (TIF), Extrauteringravität und chronische verwachsungsbedingte Unterleibsschmerzen besonders zu beachten. Bei schwangeren Frauen können Komplikationen wie vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburt, Chorioamnionitis und septische Fehlgeburt auftreten. Ohne Behandlung besteht für das Neugeborene das Risiko einer Ophthalmia neonatorum und einer oropharyngealen Infektion.

Weitere Erscheinungsformen der Gonorrhö können rektale Gonorrhö, pharyngeale Gonorrhö, Ophthalmoblenorrhö und die disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI) sein. Außerdem kann sich eine reaktive Arthritis (sexually acquired reactive arthritis, SARA) ausbilden.

Resistenzsituation

Die Antibiotikaresistenz von *N. gonorrhoeae* ist ein globales Problem bei der Behandlung und Kontrolle der Gonorrhö. Der Erreger zeigt Resistenzen gegen alle bisher verwendeten antimikrobiellen Substanzen. Die derzeitige Resistenzsituation in Deutschland wird anhand eines Surveillanceprojektes GO-Surv, (Gonokokken-Resistenzsurveillance), zuvor GORENET [Gonokokken-Resistenz-Netzwerk] überwacht [23, 24].

Hierbei zeigt sich für das als First-line-Therapeutikum eingesetzte Ceftriaxon die Resistenzlage mit 0–0,5% resistenter Stämme in den Jahren 2014 bis 2022 stabil. Für Cefixim finden sich Resistenzraten von 0,8–1,9% im selben Zeitraum. Eine kontinuierlich zunehmende Resistenz-

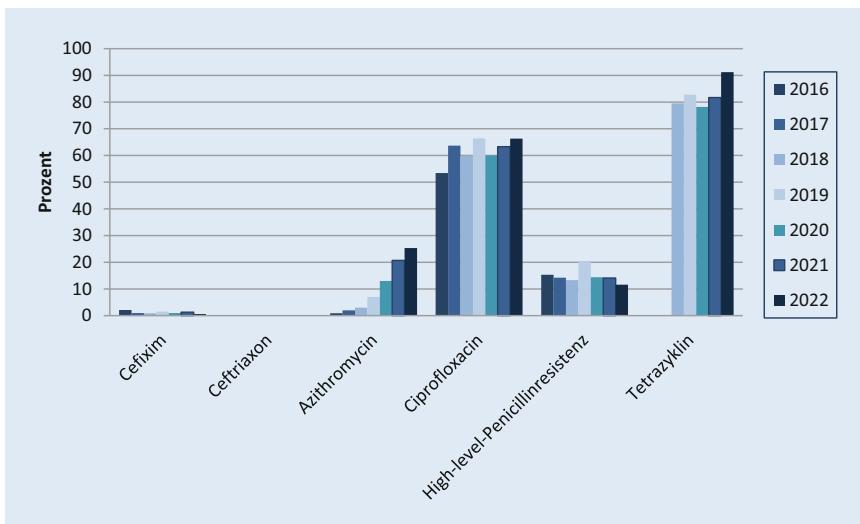


Abb. 3 ▲ Resistenzverteilung *N. gonorrhoeae* in Deutschland.

entwicklung ist gegenüber Azithromycin mit zuletzt bis zu 20,7% resistenter Isolate im Jahr 2021 und 25,3% im Jahr 2022 zu beobachten [24]. Zudem konnten vereinzelt auch High-level Azithromycin-resistente *N. gonorrhoeae*-Stämme (minimale Hemmkonzentration > 256 mg/l) nachgewiesen werden. Die Resistenzraten gegenüber weiteren Antibiotika wie Ciprofloxacin (53–71%) und Penicillin (15–29% High-level-Resistenzen) lagen in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2022 sehr hoch. Für Tetrazyklin gibt es seit 2018 kontinuierliche Surveillancedaten, welche einen weit verbreiteten Resistenzphänotypen für Tetrazykline (78–91%) zeigen (Abb. 3).

Im internationalen Vergleich zeigen sich ähnliche Resistenzsituationen mit einigen lokoregionären Abweichungen. In Großbritannien ist z.B. ein Zirkulieren von High-level-Azithromycin-resistenten Stämmen bekannt [25].

In den letzten Jahren wurde weltweit die Bedrohung durch einen potenziell unbehandelbaren multiresistenten Erreger (*multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae*, MDR-NG) diskutiert. Da diese Infektionen oft bei Reisen im asiatischen Raum erworben wurden, sollten die behandelnden Ärzte eine genaue Reiseanamnese erheben [26–30].

Chlamydia-trachomatis-Urethritis Serovare D–K

Die urogenitale Infektion mit *C. trachomatis*, verursacht durch die Serovare D–K, ist eine der häufigsten STI weltweit. Laut WHO sind mit *C. trachomatis* assoziierte Infektionen des Urogenitaltrakts nach *T. vaginalis*-Infektionen die zweithäufigste STI weltweit und mit 127,2 Mio. Fällen pro Jahr die häufigste bakterielle STI [19]. Seit 2008 wird das Chlamydien-Screening für Frauen unter 25 Jahren angeboten und von den deutschen Krankenkassen erstattet. Das Screening auf *C. trachomatis* bei schwangeren Frauen ist Teil der Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung [31]. Weitere Screeningangebote umfassen die Diagnostik vor Schwangerschaftsabbruch und im Rahmen der PreP(Präexpositionsprophylaxe)-Versorgung.

C. trachomatis-Infektionen werden fast ausschließlich durch Geschlechtsverkehr übertragen oder als Mutter-zu-Kind-Übertragung während der Geburt.

Eine Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz § 7.3 besteht nur für den Nachweis von L-Serovaren von *C. trachomatis* bei Lymphogranuloma venereum.

Die Infektion mit *C. trachomatis* (Sero-vare D–K) ist eine bakterielle Infektionskrankheit des Zylinderepithels des Urogenitaltrakts, des Darms oder der Bindegewebe. Hauptsymptome treten am Ort der Infektion auf, gefolgt von denen der aufsteigenden Infektion und ihrer Spätfolgen. Früher

wurden für die Chlamydien-Urethritis Begriffe wie unspezifische Urethritis, nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU) oder post-gonorrhöische Urethritis verwendet, wobei viele Infektionen durch andere Erreger ebenfalls unter diesen Begriffen subsumiert werden können. Urogenitale Chlamydieninfektionen sind bei etwa 50 % der Männer und 80 % der Frauen asymptomatisch und bleiben daher oft unentdeckt [19, 21, 32].

» Urogenitale Chlamydieninfektionen sind häufig asymptomatisch und bleiben daher oft unentdeckt

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Wochen kommt es beim Mann zu glasigem oder weißem bis gelblichem mukopurulentem Ausfluss mit Dysurie, seltener zur Balanitis. Aufsteigende Infektionen können zur Prostatitis führen. Die Ausbreitung des Erregers über den Samenleiter kann eine Entzündung des Nebenhodens verursachen. Als Folge der Epididymitis können Nebenhodenverschluss und Oligozoospermie auftreten [3, 33].

Die wichtigste Lokalisation der *C. trachomatis*-Infektion bei der Frau ist der Gebärmutterhals. Die Infektion der weiblichen Harnröhre kann sowohl sekundär als auch isoliert erfolgen. Klinisch manifeste Verläufe zeigen weißlich-gelblichen Ausfluss, Juckreiz und Brennen am Introitus vaginae. Bei der Spekulumeinstellung imponieren ein geröteter und geschwollener Gebärmutterhals, Ektopie und Kontaktblutungen. Häufig besteht außerdem eine Chlamydien-Endometritis. Bei 10 % kommt es zu einem weiteren Aufsteigen des Erregers in das Tubenepithel und damit zu einer Chlamydien-Salpingitis. Diese führt zu einer bindegewebigen Umwandlung der Tubenwand mit Verklebung des Tubenlumens und somit zu tubarer Sterilität. Die Chlamydien-Salpingitis ist durch subakute bis chronische Unterleibsschmerzen gekennzeichnet. Die Infektion kann weiter fortschreiten und zu einer Beckenentzündung (PID) kumulieren [34].

Bleibt die Infektion unbehandelt, kann sie persistieren oder spontan abklingen. Eine Infektion durch *C. trachomatis* kann sich auch als Proktitis, Pharyngitis und Konjunktivitis manifestieren. Zudem kann eine

begleitende reaktive Arthritis (SARA) auftreten.

Mycoplasma genitalium

Von den beim Menschen isolierten Mykoplasmenarten sind 7 vorwiegend im Genitaltrakt zu finden. Die Besiedlung mit *Ureaplasma (U.) urealyticum*, *U. parvum* und *Mycoplasma hominis* kann als Teil des urogenitalen Mikrobioms bei sexuell aktiven Personen angesehen werden. *U. urealyticum* oder *M. hominis* werden in Einzelfällen mit einer Urethritis in Verbindung gebracht, jedoch wird dies kontrovers diskutiert [35].

M. genitalium hingegen spielt eine wichtige Rolle bei der akuten oder persistierend-rezidivierenden Urethritis, insbesondere bei Männern; 10–35 % der nicht-chlamydialen, nicht-gonorrhoeischen Urethritiden bei Männern werden durch *M. genitalium* hervorgerufen. Frauen entwickeln eine Urethritis und Zervizitis, auf die eine aufsteigende Infektion und PID folgen können [36].

Die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt.

M. genitalium verursacht beim Mann eine Urethritis und kann bei 11–35 % der NGU-Fälle beim Mann als Erreger nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu wird *M. genitalium* bei nur 1–3,3 % bei Frauen nachgewiesen. Ein Großteil aller *M. genitalium*-Infektionen (bis zu 80 %) verläuft jedoch asymptomatisch [37–42].

» *M. genitalium* spielt eine wichtige Rolle bei der akuten oder persistierend-rezidivierenden Urethritis

Aufgrund seines plastischen Genoms ist der Erreger in der Lage, eine Einzel- oder Multiresistenz zu entwickeln. Der Resistenzsituation von *M. genitalium* mit Doxycyclin-, Makrolid-, Fluorchinolon- und Multiresistenz wird immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Besorgniserregend ist die Entwicklung von Makrolidresistenzen, insbesondere für Azithromycin [42–45].

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Die Inkubationszeit liegt zwischen 2 und 4 Wochen. Eine akute oder chronische urogenitale Infektion mit *M. genitalium* äußert sich beim Mann durch einen weiß-

lich-serösen Ausfluss in Verbindung mit Juckreiz, Brennen in der Harnröhre oder Dysurie. Eine begleitende Balanitis kann auftreten. Fallbeschreibungen von Epididymitis liegen vor [46].

Bei Frauen tritt eine mukopurulente Zervizitis und Urethritis mit Dysurie, Fluor vaginalis und intermenstruellen oder postkoitalen Zwischenblutungen auf, der eine aufsteigende Infektion und PID folgen können. Tubare Infertilität (TIF) und ungünstiger Schwangerschaftsausgang sind möglich. Jedoch fehlen hierzu umfassende Studiendaten [47–50].

Es wurde auch über Fälle von Proktitis, Pharyngitis, Konjunktivitis und reaktiver Arthritis (SARA) berichtet [36].

Trichomonas vaginalis

Die urogenitale Infektion mit *T. vaginalis*, einem mit Geißeln ausgestatteten Flagellat, ist nach Schätzungen der WHO mit 156 Mio. Fällen pro Jahr die häufigste STI weltweit [19]. Zahlen für Deutschland existieren nicht. In Westeuropa und Nordamerika wird die Infektion selten nachgewiesen [51].

T. vaginalis-Infektionen werden durch direkten Schleimhautkontakt übertragen. Eine Infektion führt zu Mikronekrosen des Scheidenepithels und erhöht damit das Risiko einer HIV-Infektion um den Faktor 2 bis 3. Die In-vitro-Antibiotikaresistenz von *T. vaginalis* gegenüber 5-Nitroimidazol wird auf 5 % geschätzt [51]. Eine Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Bei Männern können Trichomonaden die Vorhaut, die Harnröhre und die Prostata besiedeln. Bei den meisten Männern verläuft die Infektion asymptomatisch und unterliegt einem natürlichen Clearing. In einigen Fällen können Trichomonaden allerdings die Ursache von NGU, Prostatitis oder Epididymitis sein [52].

Nach einer symptomfreien Phase tritt bei etwa 70 % der Frauen eine Kolpitis auf, oft als Mischinfektion mit anderen Bakterien. Klinisch sind starker Juckreiz und schaumiger, weißlich-grünlicher Vaginalausfluss mit unangenehmem Geruch Leitsymptome der Infektion. Bei 75 % der Patientinnen ist auch die Harnröhre betroffen. Es entstehen Mikronekrosen im Vaginalepithel, die narbig ausheilen und die Vulnerabilität des

Epithels dauerhaft erhöhen. Aufsteigende Infektionen bis hin zum Vollbild einer entzündlichen Beckenerkrankung (PID) sind möglich. Bei Schwangeren ist die Infektion mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht des Kindes assoziiert [52]; 10–50 % der Infektionen verlaufen asymptomatisch.

Diagnostik

Zur vollständigen Diagnosestellung bei Urethritis gehören derzeit 3 Untersuchungsschritte:

1. Mikroskopie mit Färbepräparat (Gram-Färbung oder Methylenblau-Färbung),
2. Diagnostik mittels NAAT (nucleic acid amplification technology) (z. B. PCR-Diagnostik),
3. Resistenztestung mittels Kultur für *Neisseria gonorrhoeae*.

Unter Umständen müssen diese Diagnoseschritte durch weitere Verfahren (Nativpräparat, pH-Messung, antigenbasierter Schnelltest für *T. vaginalis*, bakteriologische Kulturverfahren) ergänzt werden.

Hinweis: Derzeitig auf dem Markt befindliche antigenbasierte Schnelltests sind wegen ihrer geringen Sensitivität ungeeignet für den Nachweis von *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* [53]. Lediglich für *T. vaginalis* gibt es einen Test mit ausreichend hoher Sensitivität [54–56].

Einen Überblick zu den einzelnen Diagnostikschritten und zur Therapie bei Urethritis bietet □ Tab. 1.

Mikroskopie

Die Mikroskopie mittels Färbepräparat sollte nur als diagnostisches Kriterium bei unkomplizierter Urethritis des Mannes in Verbindung mit typischen klinischen Symptomen verwendet werden. Für diese Methode liegt die Sensitivität bei einem erfahrenen Untersucher bei bis zu 95 %, die Spezifität bei > 99 % [57–60]. Der Abstrich wird urethral entnommen. Der Patient sollte idealerweise mindestens 2–4 Stunden vor der Entnahme des Harnröhrenabstrichs auf die Miktions verzichten.

Für die direkte Mikroskopie werden 2 verschiedene Färbemethoden empfohlen: Methylenblaufärbung oder Färbung nach Gram. Bei einer infektiösen Urethritis sind

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Diagnostik und Therapie bei Urethritis [105]		
	Arbeitsschritte	Durchführung
1	Anamnese	Bekannte Grunderkrankungen, anatomische Besonderheiten, frühere urologische oder gynäkologische Erkrankungen, Sexualanamnese, Reiseanamnese
2	Klinische Untersuchung des Patienten	Fieber, Schmerzen, Fluor urethralis, Rötung, Schwellungen, Lymphknotenschwellung, Ulzerationen, Fisteln, Papillome, Tumoren
3	Probenentnahme	1. Kultur: Abstrichentnahme urethral oder endozervikal zur Kultur-basierten Empfindlichkeitsprüfung von <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
		2. NAAT: Abstriche aller möglicherweise infizierten anatomischen Regionen (urethral, vaginal, endozervikal, pharyngeal, rektal) zur NAAT-Diagnostik auf <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , ggf. <i>M. genitalium</i> , ggf. <i>T. vaginalis</i> Beim Mann: Erststrahlurin für NAAT-Diagnostik (10 ml) möglich
		3. Mikroskopie: Abklastschpräparat oder urethrales Abstrichpräparat mit Färbepräparat (Gram-Färbung, Methylenblau-Färbung) zur Mikroskopie Ggf. ergänzende Diagnostik auf <i>T. vaginalis</i> mittels Nativpräparat oder Antagenschnelltest Ggf. weiterführende Diagnostik mittels Nativpräparat (Hyphen, clue cells), pH-Wert-Messung, Amintest, Schnelltests für bakterielle Vaginose
		4. Serologische Infektionsdiagnostik auf STI (HIV, Hepatitis B und C, Syphilis) Gf. ergänzende Untersuchung auf Entzündungsparameter in Blut und Urin
4	Beratung	Erklärung der Diagnose, der Behandlungsmöglichkeiten, Beratung zur Partnerbenachrichtigung und Prävention
5	Therapie	Sofortige Behandlung einer Gonorrhoe, wenn in der direkten Mikroskopie (gramnegative) Diplokokken nachweisbar sind: duale Therapie mit Ceftriaxon 1–2 g i.v. oder i.m. und Azithromycin 1,5 g p.o. als Einzeldosis (AWMF-Therapieleitlinie zur Gonorrhoe)
		Sofortige Behandlung einer NGU (bei polymorpdkernigen Granulozyten in der Mikroskopie, jedoch ohne Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i>): Doxycyclin 100 mg p.o. 2-mal täglich für 7 Tage)
		Behandlung einer Trichomonas-Infektion, Candidose oder bakteriellen Vaginose bei Nachweis
		Gegebenenfalls weitere Behandlung je nach klinischem Befund (Condylome bei HPV-Infektion, Ulzeration bei Herpes-simplex-Infektion)
6	Verlaufskontrolle	Überwachung des Therapieerfolgs (Test-of-Cure) und/oder Einleitung einer Therapie je nach Laborergebnis (z.B. <i>M. genitalium</i> , <i>C. trachomatis</i> und/oder erweiterte Diagnostik bei Fortbestehen der Symptome

NAAT „nucleic acid amplification technology“, STI „sexually transmitted infection“, HIV humanes Immundefizienzvirus, AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, NGU nicht-gonorrhöische Urethritis, HPV humane Papillomviren

mindestens 5 polymorpdkernige Leukozyten (neutrophile Granulozyten) pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung unter dem Mikroskop nachweisbar. Die leukozytenreichen Stellen des Präparates werden mit Ölimmersion untersucht. Bei Gonorrhö zeigen sich typische, meist intraleukozytär gelagerte, gramnegativen Diplokokken. Die Gram-Färbung ermöglicht eine Unterscheidung zwischen gramnegativen (rot) und grampositiven Bakterien (blau-violett). Bei der Methylenblaufärbung färben sich alle Bakterien blau (► Abb. 4 und 5).

Neisseria (N.) meningitidis kann mittels Mikroskopie und Färbemethoden nicht von *N. gonorrhoeae* unterschieden werden. Hierzu ist eine Ergänzung durch NAAT oder Kultur erforderlich. Eine Staphylokokken-, Streptokokken- und Enterokokken-Urethritis kann durch Gram-Färbung (grampositive Kokken) von der Gonokokken-Urethritis unterschieden werden. Bei einer nichtinfektiösen, phy-

sikalischen Urethritis zeigt das Präparat für die Mikroskopie Epithelzellen, aber wenig bis keine Entzündungszellen. Der Nachweis von *T. vaginalis* erfolgt in einem Direktpräparat aus frisch entnommenen vaginalen und urethralen Abstrichen in 85 %iger Kochsalzlösung, oft noch als mobiler Erreger, oder in der Gram-Färbung. Die Spezifität ist bei geschultem Personal hoch, obwohl die Sensitivität in einigen Studien bei vaginalen Proben nur 40–60 % betrug [61–63]. Untersuchungen auf *T. vaginalis* bei Männern zeigen niedrigere Spezifität [64, 65]. Daher ist ein negatives mikroskopisches Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

Candida albicans kann im Direktpräparat oder im Färbepräparat als Blastosporen und Pseudohyphen gesehen werden.

Aufgrund ihrer geringen Größe und geringen Affinität zu Färbemitteln sind *C. trachomatis* und *M. genitalium* weder in der Nativmikroskopie noch durch Färbung darstellbar.

Nukleinsäureamplifikations-technologie

Die routinemäßige Anwendung hochempfindlicher und spezifischer, kommerziell erhältlicher Amplifikationsverfahren hat sich weltweit als Testmethode der Wahl für *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und *M. genitalium* etabliert [36, 60]. Auch für *T. vaginalis* wird eine molekulare Diagnostik angeboten [66]. Nachteilig ist, dass von der Probeentnahme bis zum Eintreffen des Laborergebnisses mehrere Tage vergehen können.

Viele NAAT-Plattformen bieten den gleichzeitigen Nachweis von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* aus derselben Probe. Einige Anbieter können aus einer Probe zusätzlich *M. genitalium* oder *T. vaginalis* nachweisen, andere Labore benötigen hierzu gesondertes Probenmaterial. Es empfiehlt sich die Rücksprache mit dem Labor, um die Anzahl der benötigten Proben abzustimmen.

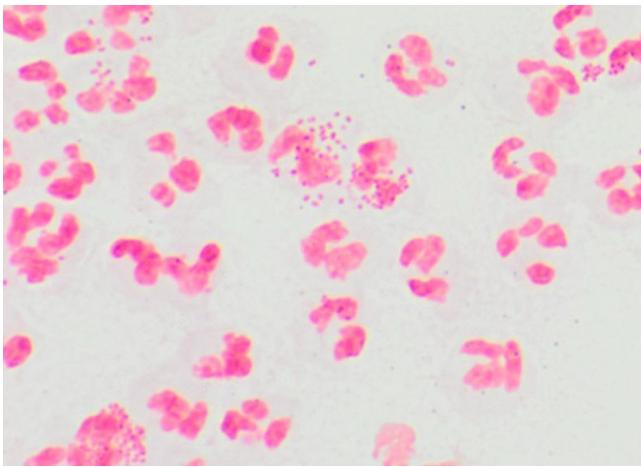


Abb. 4 ▲ Urethralabstrich, Gram-Färbung, intraleukozytäre, gramnegative Gonokokken

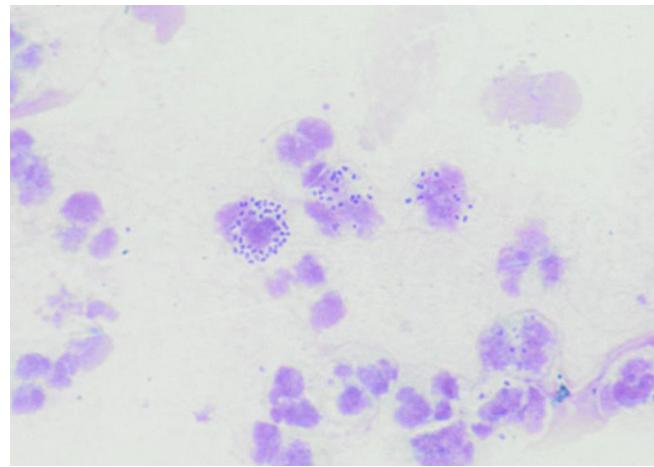


Abb. 5 ▲ Urethralabstrich, Methylenblau-Färbung, intraleukozytär gelegene Gonokokken

Die NAAT-Diagnostik erfolgt in der Regel aus Abstrichmaterial. Einer der Vorteile der Amplifikationsverfahren ist der direkte Erregernachweis aus urethralen, endozervikalen, vulvovaginalen, konjunktivalen, pharyngealen und analen Abstrichen. Nur bei Männern kann der Erstrahlurin (10 ml) als brauchbare Probe verwendet werden. Für Frauen ist die Erstrahlurindiagnostik ungeeignet. Die Entnahme von vaginalen und urethralen Abstrichen sowie von Rachen- und Rektalabstrichen kann nach entsprechender Anleitung von Patientinnen und Patienten selbst durchgeführt werden [67].

» Viele NAAT-Plattformen bieten den gleichzeitigen Nachweis von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* aus derselben Probe

Ein großer Vorteil der NAAT-Diagnostik ist, dass keine lebenden Organismen vorliegen müssen. Trotzdem sollte die Weiterverarbeitung der Probe innerhalb von 24 h erfolgen. Bei einer längeren Zwischenlagerung ist eine Kühlung bei 2–8 °C der Lagerung bei Raumtemperatur vorzuziehen. Eine längere Lagerung kann zu einer eingeschränkten Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse führen.

Der Kliniker muss den entsprechenden Untersuchungsauftrag zum Erreger stellen, damit im Labor die erregerspezifischen, molekularen Untersuchungen erfolgen können. Einige Multiplex-Tests ermöglichen, wie oben erwähnt, den

gleichzeitigen Nachweis mehrerer Erreger (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) aus derselben Probe.

Therapieerfolgskontrolle

Nach jeder Gonorrhö-Behandlung ist eine Kontrolluntersuchung unabdingbar. Die Therapieerfolgskontrolle mittels NAAT-Tests sollten frühestens 2 Wochen nach der Behandlung durchgeführt werden, da NAATs nicht zwischen lebenden und toten Mikroorganismen unterscheiden können. Die Folgeuntersuchungen sollten alle anatomischen Stellen umfassen, an denen eine Infektion auftreten kann (Harnröhre, Rektum, Rachen). Um Kosten zu sparen, kann die Zusammenlegung von Abstrichen erwogen werden [17, 60].

Für *C. trachomatis* und *M. genitalium* sollten Therapieerfolgskontrollen in Betracht gezogen werden, sind jedoch nicht regelhaft empfohlen, wenn der Patient klinisch erscheinungsfrei ist. Wenn erforderlich, sollten die Kontrolluntersuchungen für *C. trachomatis* nicht früher als 8 Wochen [68, 69] und für *M. genitalium* nicht früher als 3 Wochen nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden [36, 70].

Tests zur Therapieerfolgskontrolle nach Behandlung einer *T. vaginalis*-Infektion werden nur empfohlen, wenn der Patient nach der Behandlung symptomatisch bleibt oder die Symptome wiederkehren. Der optimale Zeitpunkt für den NAAT-Test ist 4 Wochen nach Beginn der Behandlung [52].

Neue Diagnostikverfahren

Durch Multiplex-Technologie wird es möglich, mehrere Erreger gleichzeitig aus einer Probe nachzuweisen. Dadurch wird zukünftig für den Kliniker die differenziertere Diagnosestellung durch ein Urethritis-Laborpanel erleichtert. Derzeit sind diese Multiplex-Untersuchungen jedoch noch nicht in allen Laboren etabliert, und die Frage der Kostenübernahme ist ungeklärt [60, 71].

Die neuesten Entwicklungen, die die Echtzeit-Multiplex-NAAT-Technologie nutzen, sind kleine, z.T. mobile Diagnoseeinheiten, die als Point-of-Care(POC)-Diagnostik eingesetzt werden können. Sie ermöglichen eine Diagnose in weniger als 2 h. Diese Technologie wird die Mikroskopie als POC-Test in Zukunft möglicherweise ablösen. Derzeit ist das Angebot in Deutschland kaum verbreitet und finanziell nicht durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) abgedeckt [72–76].

Mit der zunehmenden Verbreitung von Resistzenzen bei *M. genitalium*, insbesondere gegen Azithromycin als Erstlinientherapeutikum, wird der Bedarf an Resistenztests immer dringlicher. Hierfür existiert seit einiger Zeit ein kommerzieller NAAT-Test [77]. Für *N. gonorrhoeae* gibt es diese molekulare Testverfahren nur für den Nachweis von Chinolon-Resistenz [78, 79]. Derzeit bieten nur wenige, spezialisierte Labore solche molekularbasierten Resistenztests an.



Abb. 6 ▲ Kultur *Neisseria gonorrhoeae* auf Selektivmedium



Abb. 7 ▲ Antimikrobielle Empfindlichkeitstestung für *Neisseria gonorrhoeae* mit Gradienteststreifen

Kultur für *Neisseria gonorrhoeae*

Aufgrund der vorherrschenden Verwendung von NAATs als Nachweismethode für *N. gonorrhoeae* werden kulturelle Methoden zunehmend vernachlässigt. NAAT sind viel empfindlicher als Bakterienkulturen, ermöglichen aber keine Antibiotikaempfindlichkeitstestungen. Bei der Gewinnung von Material für NAAT-Tests muss daher unbedingt auch Material für die kulturbasierte Empfindlichkeitstestung von *N. gonorrhoeae* entnommen werden [60, 88].

Für die Kultur erfolgt der Abstrich bei Frauen endozervikal, bei Männern urethral. Der Patient sollte mindestens 2–4 Stunden vor der Entnahme des Harnröhrenabstrichs nicht uriniert haben. Am sinnvollsten ist es, die Untersuchung morgens vor der ersten Miktion durchzuführen. Urin ist bei beiden Geschlechtern nicht für Bakterienkulturen geeignet.

Die Kultur benötigt lebende Bakterien. Daher sollte der Abstrich für die Kultur der erste aller entnommenen Abstriche sein. Gonokokken sind sehr anspruchsvolle Erreger. Sie vertragen keine Austrocknung und sollten sofort nach der Abstrichentnahme auf einen Nährboden (Selektivnährboden) beimpft werden. Alternativ kann die Probe auf eines der handelsüblichen Transportmedien übertragen werden. Idealerweise sollten dann zwischen Probeentnahme und Weiterverarbeitung im Labor weniger als 4 Stunden liegen [60, 80]. Nach 12–48 Stunden Inkubation im Labor, unter für den Erreger geeigneten Bedingungen, erscheinen kleine, grau glänzende Kolonien (Abb. 6).

Die Prüfung auf antimikrobielle Empfindlichkeit gewinnt aufgrund der problematischen Resistenzentwicklung bei *N. gonorrhoeae* zunehmend an Bedeutung. Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK in mg/l) wird meist ein Agardiffusionstest mit Gradienteststreifen durchgeführt (Abb. 7). Anhand von Standardgrenzwerten (z.B. EUCAST, CLSI) wird der MHK-Wert einer der 3 Empfindlichkeitskategorien (empfindlich, mittel/empfindlich mit erhöhter Exposition, resistent) zugeordnet [60, 80, 81].

Candida-Spezies können durch die mykologische Kultur, ggf. unter Verwendung von Indikatormedien, nachgewiesen werden. *C. krusei* und *C. glabrata* weisen eine signifikante Resistenz gegen Triazole wie Fluconazol und Ketokonazol auf und sollten nach kultureller Speziesbestimmung entsprechend dem Resistenzprofil behandelt werden.

Da es sich bei *C. trachomatis* um obligat intrazelluläre Bakterien handelt, ist in der Routinediagnostik keine Anzucht auf künstlichen Nährböden möglich. Der kulturelle Nachweis von Mykoplasmen mit Kultivierung auf Nährböden ist möglich, aber technisch aufwendig und langwierig und der NAAT-Diagnostik unterlegen.

Therapie

Die Therapie einer Urethritis richtet sich nach dem vermuteten Erreger. Oft liegt jedoch noch kein abschließendes Ergebnis der Erregerdiagnostik vor. Ein präsumtives Vorgehen ist notwendig, da eine sympto-

matische Urethritis auch ohne Vorliegen der Diagnostik behandelt werden sollte (Tab. 1).

Wurden in der Direktmikroskopie Diplokokken nachgewiesen oder wurde in der NAAT-Diagnostik eine Gonorrhö bestätigt, erfolgt die Therapie entsprechend den AWMF-Leitlinien für Gonorrhö. Aufgrund der sich rasch ändernden Resistenzsituation sollte die Behandlung immer nach den aktuellen Leitlinien erfolgen [3, 17, 18, 82–84]. Infolge der Resistenzlage bleibt das parenteral verabreichte Ceftriaxon derzeit die letzte wirksame antimikrobielle Substanz für den Routineeinsatz. Es gibt jedoch Berichte aus der ganzen Welt über Resistenzentwicklungen und Behandlungsver sagen [84–87].

» Aufgrund sich rasch ändernder Resistenzsituation sollte die Behandlung nach aktuellen Leitlinien erfolgen

Die Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö bei nicht-adhärenen Patienten erfordert derzeit einen dualen therapeutischen Ansatz, bestehend aus Ceftriaxon 1–2 g i.v. oder i.m. in Kombination mit Azithromycin 1,5 g p.o. als Einzeldosis. Die duale Therapie mit Azithromycin ermöglicht zeitgleich eine Therapie bei *C. trachomatis*-Koinfektion und ist ggf. auch bei *M. genitalium*-Koinfektion ohne Makrolidresistenz wirksam. Dieses Vorgehen wird jedoch global kontrovers diskutiert [88]. Bei adhärenen Patienten (z.B. Schwangere, Patienten in Spezialambulanzen) kann eine Einzeldosisbehandlung mit Ceftriaxon 1–2 g i.v. oder i.m. als Monotherapie der Gonorrhö durchgeführt werden, um eine Überbehandlung und eine weitere Zunahme der Resistenz gegen Azithromycin zu vermeiden. Dies gilt auch für Patienten und Patientinnen, bei denen mittels NAAT ausschließlich *N. gonorrhoeae* nachgewiesen und andere Erreger ausgeschlossen wurden. Die Therapie mit Ceftriaxon erfasst ebenfalls Infektionen mit *N. meningitidis*, *Haemophilus (H.) influenzae* und *Haemophilus (H.) parainfluenzae*. Eine Kontrolluntersuchung ist obligatorisch, um das Ansprechen auf die Therapie zu überwachen und ggf. mögliche Koinfektionen mit *C. trachomatis* oder *M. genitalium* oder einer anderen STI nach Vorliegen der Un-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

tersuchungsergebnisse zu behandeln. Die Therapieerfolgskontrolle sollte bei symptomatischen Patienten nach 3 bis 7 Tagen mittels NAAT und Kultur und bei asymptomatischen nach 2 Wochen mittels NAAT erfolgen.

Wurde in der Mikroskopie kein Nachweis einer Gonorrhö gestellt, erfolgt die Therapie mit Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich p.o. für 7 bis 10 Tage. Diese Dosierung ist für *C. trachomatis* therapeutisch [83]. *M. genitalium* wird dadurch in Einzelfällen miterfasst. Eine Wiedervorstellung bei weiterhin symptomatischen Patienten wird nach 3 bis 7 Tagen und bei asymptomatischen nach 2 Wochen empfohlen. So mit kann bei vorliegenden Laborbefunden eine an die Erreger angepasste Therapie eingeleitet werden. Die Gabe von Doxycyclin ist bei Schwangeren ab der 16. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. In diesen Fällen wird die Gabe von Azithromycin empfohlen [3, 83].

Die Behandlungsempfehlungen für *M. genitalium*-Infektionen sind derzeit Gegenstand einer intensiven Debatte unter Experten. Seit 2022 liegt die Therapieleitlinie der IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) für symptomatische *M. genitalium*-Infektionen vor. Die derzeitige Behandlungsempfehlung besteht in Azithromycin 500–1000 mg p.o. an Tag 1, gefolgt von 250–500 mg p.o. an den Tagen 2 bis 5. Bei anhaltender Infektion oder Versagen der Behandlung mit Azithromycin wird Moxifloxacin (400 mg p.o. für 7 bis 10 Tage) empfohlen [36, 83, 89]. Besteht nach der Therapie keine klinische Symptomatik mehr, kann auf die Therapieerfolgskontrolle bei *M. genitalium*-Infektion verzichtet werden [36].

Bei Nachweis von *T. vaginalis* wird therapeutisch Metronidazol 2-mal 400–500 mg p.o. pro Tag über 7 Tage oder 2,0 g p.o. als Einzeldosis verabreicht, wobei der Therapie über mehrere Tage der Vorzug gegeben werden sollte. Dies gilt auch für Schwangere. Sexualpartner sollten zeitgleich behandelt werden. Eine intravaginale Metronidazol-Gel-Behandlung erreicht keine therapeutischen Spiegel in der Harnröhre [3, 51, 52, 83].

Unabhängig vom Erreger sollte bei komplizierten Infektionen, wie PID und Epididymitis, die Therapie in Zusammen-

arbeit mit den entsprechenden Fachrichtungen und anhand der Labordiagnostik ausgestaltet werden.

Therapieversagen

Therapieversagen kann meistens auf 4 verschiedene Ursachen zurückgeführt werden.

- Koinfektion mit einem weiteren Erreger,
- mangelnde Therapieadhärenz (unzureichende Dauer oder Dosierung der Antibiotikabehandlung durch nicht oder nicht regelmäßig eingenommene Medikation),
- Reinfektion durch einen unbehandelten Sexualpartner,
- Resistenz des Erregers.

Drei bis 5 Tage nach der Erstdiagnostik liegt das Ergebnis der kulturellen Empfindlichkeitstestung zum Ausschluss einer Resistenz von *N. gonorrhoeae* vor. Wenn die urethritischen Symptome nach der Behandlung fortbestehen oder wieder aufflammen und keine Resistenz nachgewiesen wurde, sollte eine Reinfektion durch einen unbehandelten Sexualpartner oder eine Koinfektion mit weiteren Erregern in Betracht gezogen und die Diagnostik ggf. erweitert werden. Eine Koinfektion ist – abhängig von der Patientenpopulation – in 15–35 % der Fälle zu erwarten [21].

Kann das Therapieversagen auf eine bestätigte Resistenz gegen Ceftriaxon zurückgeführt werden, muss das Konsiliarlabor für Gonokokken am Robert Koch-Institut Berlin zur erweiterten antimikrobiellen Testung und Therapieberatung konsultiert werden.

Der Therapieerfolg nach der Behandlung einer Gonorrhö kann nicht durch den subjektiven Zustand des Patienten oder das Fehlen klinischer Symptome bestimmt werden, sondern durch entsprechende, negative Laborergebnisse. Wenn die klinischen Symptome abklingen, werden 2 bis 4 Wochen nach der Therapie Kontrollabstriche von allen zuvor infizierten Stellen entnommen, idealerweise zur NAAT-Diagnostik. Falls erforderlich, können mehrere Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Weltweit gibt es bisher keine Hinweise auf klassische Resistenzmechanismen bei

C. trachomatis als Ursache für ein Therapieversagen. Ein ausbleibender Therapieerfolg kann auf mangelnde Compliance oder eine Reinfektion durch einen unbehandelten Sexualpartner zurückgeführt werden. Außerdem ist *C. trachomatis* in vitro und in Tiermodellen unter bestimmten Bedingungen in der Lage, intrazellulär persistierende Infektionen hervorzurufen. Aufgrund ihres eingeschränkten Stoffwechsels und ihrer replikativen Inaktivität exprimieren die Erreger in diesem Zustand keine Zielstrukturen, die sie für eine antibiotische Behandlung zugänglich machen. Dieser Mechanismus ist Bestandteil aktueller Forschung [90–92].

Therapieversagen bei *M. genitalium*-Infektionen kann aufgrund häufiger Einzel- und Multiresistenzen eine erhebliche therapeutische Herausforderung darstellen. Bei Persistenz der Beschwerdesymptomatik wird ggf. eine Resistenztestung angestrebt und die Therapie angepasst. Auch hier gilt es, eine mangelnde Therapiecompliance oder Reinfektion zu berücksichtigen.

Wiederholte und persistierende Infektionen mit *T. vaginalis* sind bei Frauen häufig [51]. Bei Nichtansprechen auf die Standardtherapie wird nach Ausschluss einer Reinfektion oder mangelnder Therapieadhärenz eine Dosisescalation auf 2 g p.o. pro Tag für 7 Tage oder der Einsatz von Tinidazol (Bezug über die Auslandapotheke) empfohlen [83]. Sexualpartner sollten zeitgleich therapiert werden.

Partnerbenachrichtigung, sexuelle Karez und Postexpositionsprophylaxe

Nach der Diagnosestellung einer STI sollten die Sexualpartner und Sexualpartnerinnen benachrichtigt werden (Partnerbenachrichtigung). Bei Nachweis einer symptomatischen Gonokokken-, *C. trachomatis*- und *T. vaginalis*-Infektion werden eine Untersuchung aller potenziellen Sexualpartner der letzten 6 Monate und eine entsprechende Therapie empfohlen. Sexualpartner von Patienten mit symptomatischer *M. genitalium*-Infektion können getestet und bei positivem Test behandelt werden, um das Risiko einer Reinfektion zu verringern. Gleichzeitig sollten immer eine Untersuchung und Beratung bezüg-

lich begleitender STI durchgeführt werden. Partneruntersuchung und Partnerbehandlung dienen dazu, Sexualpartner vor einer Erkrankung und die Patienten und Patientinnen vor einer Reinfektion zu schützen [3, 83, 93, 94].

» Nach Diagnosestellung einer STI sollten die Sexualpartner und Sexualpartnerinnen benachrichtigt werden

Sexuelle Abstinenz wird bis zu 7 Tage nach Beendigung der Therapie empfohlen. Zudem sollte klinische Symptomfreiheit bestehen.

Bereits seit der erfolgreichen Einführung der PreP als Prophylaxe vor einer möglichen HIV-Exposition wurden ansteigende STI-Zahlen postuliert, und die Möglichkeit einer STI-Antibiotikaprophylaxe wird diskutiert. Hierzu wurde vor allem Doxycyclin als Postexpositionsprophylaxe (PeP) in Betracht gezogen, da dieses Medikament als Therapie für die NGU und als Alternativtherapeutikum gegen Syphilis zum Einsatz kommt. Während ein prophylaktischer Effekt für *C. trachomatis*-Urethritis nachgewiesen werden konnte, wurden *M. genitalium*-Infektionen in den entsprechenden Studien unzureichend berücksichtigt [95–97]. Wegen weit verbreiteter Resistenz gegen Tetrazykline (> 90 % in Deutschland, s. Resistenzsituation *N. gonorrhoeae*) kann Doxycyclin nicht zur Behandlung oder Prophylaxe der Gonorrhö in Deutschland empfohlen werden [23, 24]. Zudem muss bei lang dauernder, intermittierender oder wiederholter Antibiotikagabe die resistenzinduzierende Wirkung auf andere bakterielle Krankheitserreger und das Mikrobiom sehr kritisch diskutiert werden. In Anbetracht der bereits schwierigen therapeutischen Situation bei STI und unter Berücksichtigung des antibiotic stewardship sollte auf eine generelle STI-Antibiotikaprophylaxe verzichtet werden.

Neue Medikamente und Impfstoffe

Angesichts der schwierigen therapeutischen Situation, insbesondere bei *N. gonorrhoeae* und *M. genitalium*, ist die Suche nach neuen therapeutischen Ansätzen sehr wichtig. Die potenzielle Wirksamkeit moderner antimikrobieller Substan-

zen, die neue Zielstrukturen ansprechen (z.B. Zolifludacine als Spiro-Pyrimidin-Trion, Pleuromutilin-Antibiotika, small molecule antibiotics), wird derzeit untersucht und charakterisiert einige vielversprechende Wirkstoffe [84, 98, 99].

Interessante neue Aspekte ergeben sich derzeit bei der Entwicklung von Impfstoffen. Untersuchungen von Impfstoffkandidaten insbesondere gegen *N. gonorrhoeae* auf der Basis von Impfstoffen gegen *N. meningitidis* sind vielversprechend [100–103]. In der Forschung werden zudem seit mehreren Jahren Anstrengungen zur Entwicklung von Impfstoffen gegen *C. trachomatis* unternommen [104]. Die Ergebnisse der laufenden Untersuchungen und Studien bleiben abzuwarten.

Fazit für die Praxis

- Eine Urethritis kann durch breites Spektrum von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Viren hervorgerufen werden, wobei insbesondere *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* und *Trichomonas vaginalis* als klassische STI-Erreger im Fokus stehen.
- Zur vollständigen Diagnosestellung wird ein stufenweises Vorgehen gewählt (Mikroskopie mit Färbepräparat als Point-of-Care-Test, NAAT zum spezifischen und sensitiven Erregernachweis und Kultur zur Empfindlichkeitstestung für *N. gonorrhoeae* bei zunehmender Resistenzentwicklung).
- Die Therapie einer Urethritis richtet sich nach dem vermuteten oder nachgewiesenen Erreger unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien.
- Therapieversagen kann vielfältige Ursachen haben (Koinfektion, mangelnde Therapieadhärenz, Reinfektion oder Resistenz des Erregers) und erfordert ein erneutes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen und eine differenzierte Betrachtung.

Korrespondenzadresse

Dr. Susanne Buder

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Berlin Neukölln
Rudower Str. 48, 12351 Berlin, Deutschland
susanne.buder@vivantes.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Buder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

- Rane VS, Fairley CK, Weerakoon A et al (2014) Characteristics of acute nongonococcal urethritis in men differ by sexual preference. *J Clin Microbiol* 52:2971–2976. <https://doi.org/10.1128/JCM.00899-14>
- Frölund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS (2016) Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 96:689–694
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA (2021) Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 70(4):1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>
- Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M (2021) Haemophilus urethritis in males: a series of 30 cases. *Rev Int Androl* 19(3):160–163. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2020.01.002>
- Jensen JS (2021) Male urethritis of unknown etiology: piecing together the puzzle. *Clin Infect Dis* 73(7):e1694–e1695
- Ito S, Hatazaki K, Shimuta K et al (2017) Haemophilus influenzae isolated from men with acute urethritis: its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. *Sex Transm Dis* 44:205–210. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000573>
- Deguchi T, Ito S, Hatazaki K et al (2017) Antimicrobial susceptibility of haemophilus influenzae strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother* 23:804–807. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.05.009>
- Deza G, Martín-Ezquerra G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM (2016) Isolation of haemophilus influenzae and haemophilus parainfluenzae in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect* 92(1):29–31. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052135>
- Sierra Y, González-Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmara J, Ayats J, Martí S, Ardanuy C (2020) Emergence of multidrug resistance among haemophilus parainfluenzae from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39(4):703–710
- Bazan JA, Peterson AS, Kirkcaldy RD et al (2016) Notes from the field: increase in *Neisseria meningitidis*-associated urethritis among men at two sentinel clinics—Columbus, Ohio, and Oakland County, Michigan, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:550–552. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6521a5>
- Jannic A, Mammeri H, Larcher L et al (2019) Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* causing acute urethritis in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 25:175–176. <https://doi.org/10.3201/eid2501.171102>

12. Bazan JA, Tzeng YL, Stephens DS et al (2020) Repeat episodes of symptomatic urethritis due to a uropathogenic meningococcal clade. *Sex Transm Dis* 47:e1–4. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001079>
13. Burns BL, Rhoads DD (2022) Meningococcal urethritis: old and new. *J Clin Microbiol* 60(11):e57522. <https://doi.org/10.1128/jcm.00575-22>
14. Avolio M, Ong JJ, Morton AN, Henzell HR et al (2017) Clinical characteristics of herpes simplex virus urethritis compared with chlamydial urethritis among men. *Sex Transm Dis* 44:121–125. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000547>
15. De Rosa R, Modolo ML, Stano P, Camporese A (2014) When should adenoviral non-gonococcal urethritis be suspected? Two case reports. *New Microbiol* 37:109–112
16. Hanaoka N, Ito S, Nojiri N, Konagaya M, Yasuda M, Deguchi T, Fujimoto T (2020) Human adenovirus B7d-associated urethritis after suspected sexual transmission, Japan. *Emerg Infect Dis* 26(10):2444–2447
17. AWMF (2019) S2k-Leitlinie: diagnostic and treatment of gonorrhoea. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2023
18. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M (2020) 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD Aids* 31(1):4–15
19. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Brouteta N, Taylor MM (2019) Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 97(8):548–562P
20. Dombrowski JC (2021) Chlamydia and gonorrhoea. *Ann Intern Med* 174(10):ITC145–ITC160. <https://doi.org/10.7326/ITC202110190>
21. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe AK, Beer D, Jessen H, Scholten S, Spornraft-Ragaller P, Bremer V, Tiemann C (2020) MSM screening study group. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis* 20(1):110
22. Darville T (2021) Pelvic inflammatory disease due to *Neisseria gonorrhoeae* and Chlamydia trachomatis: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *Infect Dis* 224(12):S39–S46. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab031>
23. Buder S, Dudareva S, Jansen K, Loenenbach A, Nikisins S, Sailer A, Guhl E, Kohl PK, Bremer V, GORENET study group (2018) Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. *BMC Infect Dis* 18(1):44
24. Selb R, Buder S, Dudareva S, Tamminga T, Bremer V, Banhart S, Heuer H, Jansen K (2021) Markedly decreasing azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2014 to 2021. *Euro Surveill* 26(31):2100616
25. Fifer H, Cole M, Hughes G et al (2018) Sustained transmission of high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 18(5):573–581
26. Cole MJ, Day M, Jacobsson S, Amato-Gauci AJ, Spiteri G, Unemo M, European Gonorrhoea Response Plan Group (2022) The European response to control and manage multi- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Euro Surveill* 27(18):2100611. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.18.2100611>
27. Golparian D, Vestberg N, Södersten W, Jacobsson S, Ohnishi M, Fang H, Bhattacharai KH, Unemo M (2023) Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolate SE690: mosaic penA-60.001 gene causing ceftriaxone resistance internationally has spread to the more antimicrobial-susceptible genomic lineage, Sweden, September 2022. *Euro Surveill* 28(10):2300125. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.10.2300125>
28. Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D et al (2016) Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhoea. *N Engl J Med* 374(25):2504–2506. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512757>
29. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, Regisford-Reimann N, Chau K, Barker L et al (2018) Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Euro Surveill*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.27.1800323>
30. Whiley DM, Jennison A, Pearson J, Lahra MM (2018) Genetic characterisation of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to both ceftriaxone and azithromycin. *Lancet Infect Dis* 18(7):717–718. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30340-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30340-2)
31. Gassowski M, Poethko-Müller C, Schlaud M, Sailer A, Dehmel K, Bremer V, Dudareva S, Jansen K, Chlamydia trachomatis laboratory sentinel team (2022) Prevalence of Chlamydia trachomatis in the general population in Germany—a triangulation of data from two population-based health surveys and a laboratory sentinel system. *BMC Public Health* 22(1):1107
32. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N (2019) Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges* 17(3):287–315. <https://doi.org/10.1111/ddg.13804>
33. Fode M, Fusco F, Lipshultz L, Weidner W (2016) Sexually transmitted disease and male infertility: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2:383–393
34. Lautenschlager S (2015) Non-gonococcal infectious urethritis: pathogen spectrum and management. *Hautarzt* 66(1):12–18
35. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M (2018) Should we be testing for urogenital mycoplasma hominis, ureaplasma parvum and ureaplasma urealyticum in men and women?—a position statement from the European STI guidelines editorial board. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(11):1845–1851. <https://doi.org/10.1111/jdv.15146>
36. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M (2022) 2021 European guideline on the management of mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36(5):641–650. <https://doi.org/10.1111/jdv.17972>
37. Gnanadurai R, Fifer H (2020) Mycoplasma genitalium: a review. *Microbiology* 166(1):21–29. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000830>
38. Taylor-Robinson D, Jensen JS (2011) Mycoplasma genitalium: from chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 24:498–514
39. Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L, Kjølseth Møller J, Olesen F, Jensen JS (2007) Mycoplasma genitalium: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 83:237–241
40. Oakeshott P, Aghaizou A, Hay P et al (2010) Is mycoplasma genitalium in women the “New Chlamydia?” A community-based prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 51:1160–1166
41. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA (2007) Mycoplasma genitalium among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 97:1118–1125
42. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S et al (2015) Epidemiology of mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol* 44:1982–1994
43. Unemo M, Jensen JS (2017) Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and mycoplasma genitalium. *Nat Rev Urol* 14(3):139–152
44. Dumke R, Thürmer A, Jacobs E (2016) Emergence of mycoplasma genitalium strains showing mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in the region Dresden, Germany. *Diagn Microbiol Infect Dis* 86(2):221–223
45. Dumke R, Rust M, Glaunsinger T (2019) MgpB types among mycoplasma genitalium strains from men who have sex with men in Berlin, Germany, 2016–2018. *Pathogens* 9(1):12. <https://doi.org/10.3390/pathogens9010012>
46. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T (2012) Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 19:234–238
47. Anagris C, Lore B, Jensen JS (2005) Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 81:458–462
48. Falk L, Fredlund H, Jensen JS (2005) Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without mycoplasma genitalium or chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 81:73–78
49. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE (2015) Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 61:418–426
50. Bjartling C, Osser S, Persson K (2012) Mycoplasma genitalium in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol* 206:476–478
51. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, McClelland RS, Soper D, Secor WE, Legendre D, Workowski KA, Muzny CA (2022) Diagnosis and management of trichomonas vaginalis: summary of evidence reviewed for the 2021 centers for disease control and prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 74(2):S152–S161. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac030>
52. Sherrard J, Pitt R, Hobbs KR, Maynard M, Cochrane E, Wilson J, Tipple C (2022) British association for sexual health and HIV (BASHH) united kingdom national guideline on the management of trichomonas vaginalis 2021. *Int J STD Aids* 33(8):740–750. <https://doi.org/10.1177/0956424221103035>
53. Meyer T, Eberle J, Roß RS, Schüttler CG, Baier M, Buder S, Kohl PK, Münstermann D, Hagedorn HJ, Nick S, Jansen K, Bremer V, Mau M, Brockmeyer NH (2020) Rapid diagnosis of sexually transmitted infections: joint statement of DSTIG, RKI, and PEI, as well as the reference centers for HIV, HBV, and HCV and consulting laboratories for Chlamydia, gonococci, and treponema pallidum. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63(10):1271–1286
54. Garrett N, Mitchev N, Osman F, Naidoo J, Dorward J, Singh R, Ngobese H, Rompalo A, Mlisana K,

- Mindel A (2019) Diagnostic accuracy of the Xpert CT/NG and OSOM trichomonas rapid assays for point-of-care STI testing among young women in south africa: a cross-sectional study. *BMJ Open* 9(2):e26888. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026888>
55. Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, Kelly H, Colart C, Peeling RW (2017) Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of trichomonas vaginalis in women and men. *Sex Transm Infect* 93(S4):S31–S35. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-053063>
56. Nathan B, Appiah J, Saunders P, Heron D, Nichols T, Brum R, Alexander S, Baraitser P, Ison C (2015) Microscopy outperformed in a comparison of five methods for detecting trichomonas vaginalis in symptomatic women. *Int J STD Aids* 26(4):251–256
57. Rietmeijer CA, Mettenbrink CJ (2012) Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. *Sex Transm Dis* 39:18–20
58. Rietmeijer CA, Mettenbrink CJ (2017) The diagnosis of nongonococcal urethritis in men: can there be a universal standard? *Sex Transm Dis* 44:195–196
59. Moi H, Hartgill U, Skulerud KH, Reponen EJ, Syvertsen L, Moghaddam A (2017) Microscopy of stained urethral smear in male urethritis: which cutoff should be used? *Sex Transm Dis* 44:189–194
60. Meyer T, Buder S (2020) The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: current testing and future demands. *Pathogens* 9(2):91. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020091>
61. Bickley LS, Krisher KK, Punsalang A et al (1989) Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of trichomonas vaginalis in women attending a public sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 16:127–131
62. Kreiger JN, Tam MR, Stevens CE et al (1988) Diagnosis of trichomoniasis: comparison of conventional wet-mount examination with cytological studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 259:1223–1227
63. Nathan B, AppiahSaunders JP, Saunders P et al (2015) Microscopy outperformed in a comparison of five methods for detecting trichomonas vaginalis in symptomatic women. *Int J STD Aids* 26:251–256
64. Nye MB, Schwebke JR, Body BA (2009) Comparison of APTIMA trichomonas vaginalis transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. *Am J Obstet Gynecol* 200:188–197
65. Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF et al (2006) Methods for detection of trichomonas vaginalis in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis. *J Clin Microbiol* 44:3994–3999
66. Sherrard J (2019) Evaluation of the BD MAX™ vaginal panel for the detection of vaginal infections in a sexual health service in the UK. *Int J STD Aids* 30(4):411–414. <https://doi.org/10.1177/0956462418815284>
67. Dize L, Barnes P Jr, Barnes M, Hsieh YH, Maviglia V, Duncan D, Hardick J, Gaydos CA (2016) Performance of self-collected penile-meatal swabs compared to clinician-collected urethral swabs for the detection of chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, trichomonas vaginalis and mycoplasma genitalium by nucleic acid amplification assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 86(2):131–135
68. Meyer T (2016) Diagnostic procedures to detect chlamydia trachomatis infections. *Microorganisms* 4:e25
69. Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, Chlamydia trachomatis laboratory sentinel team et al (2016) Establishment of a voluntary electronic chlamydia trachomatis laboratory surveillance system in Germany, 2008 to 2014. *Euro Surveill* 22(6):30459
70. Gaydos CA (2017) Mycoplasma genitalium: accurate diagnosis is necessary for adequate treatment. *J Infect Dis* 216(2):S406–S411
71. Caruso G, Giannanco A, Virruso R, Fasciana T (2021) Current and future trends in the laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. *Int J Environ Res Public Health* 18(3):1038. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031038>
72. Tabrizi SN, Unemo M, Golparian D et al (2013) Analytical evaluation of GeneXpert CT/NG, the first genetic point-of-care assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 51:1945–1947
73. Chen X, Huang L, Zhou Q, Tan Y, Tan X, Dong S (2021) A nanoparticle-based biosensor combined with multiple cross displacement amplification for the rapid and visual diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical application. *Front Microbiol* 12:747140
74. Chen X, Zhou Q, Wu X, Wang S, Liu R, Dong S, Yuan W (2021) Visual and rapid diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* using loop-mediated isothermal amplification combined with a polymer nanoparticle-based biosensor in clinical application. *Front Mol Biosci* 8:702134
75. Van Der Pol B, Gaydos CA (2021) A profile of the binx health io® molecular point-of-care test for chlamydia and gonorrhea in women and men. *Expert Rev Mol Diagn* 21(9):861–868. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1952074>
76. Carter E, Davis SA, Hill DJ (2022) Rapid detection of *Neisseria gonorrhoeae* genomic DNA using gold nanoprobes which target the gonococcal DNA uptake sequence. *Front Cell Infect Microbiol* 12:920447
77. Tabrizi SN, Su J, Bradshaw CS et al (2017) Prospective evaluation of ResistancePlus MG, a new multiplex quantitative PCR assay for detection of mycoplasma genitalium and macrolide resistance. *J Clin Microbiol* 55(6):1915–1919
78. Grüter AE, Lafrazen T, Sigg AP, Mariotti M, Bonkat G, Braissant O (2021) Detection and drug susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* using isothermal microcalorimetry. *Microorganisms* 9(11):2337. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112337>
79. Golparian D, Unemo M (2022) Antimicrobial resistance prediction in *Neisseria gonorrhoeae*: current status and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn* 22(1):29–48. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2015329>
80. Podbielski A, Mauch H, Kniehl E, Herrmann M, Rüssmann H (Hrsg) (2011) MIQ 11a: Genitalinfektionen, Teil II Infektionserreger: Bakterien, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, 2. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München
81. <https://www.eucast.org/>. Zugegriffen: 1. Aug. 2023
82. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS (2020) 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD Aids*. <https://doi.org/10.1177/0956462420949126>
83. https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf. Zugegriffen: 01.08.
84. Unemo M, Golparian D, Eyre DW (2019) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and treatment of gonorrhoea. *Methods Mol Biol* 1997:37–58
85. Pleininger S, Indra A, Golparian D, Heger F, Schindler S, Jacobsson S, Heidler S, Unemo M (2022) Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill* 27(24):2200455. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200455>
86. Lin EY, Adamson PC, Klausner JD (2021) Epidemiology, treatments, and vaccine development for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: current strategies and future directions. *Drugs* 81(10):1153–1169. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01530-0>
87. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR (2019) Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):79. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0128-6>
88. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, Chow EPF, Low N, Garland SM, Vodstrcil LA, Fairley CK, Hocking JS, Zhang L, Bradshaw CS (2020) Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 20(11):1302–1314
89. Dumke R, Spornraft-Ragaller P (2021) Antibiotic resistance and genotypes of mycoplasma genitalium during a resistance-guided treatment regime in a German university hospital. *Antibiotics* 10(8):962
90. Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM (2017) Chlamydia trachomatis: the persistent pathogen. *Clin Vaccine Immunol* 24(10):e203–e17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
91. Wang L, Hou Y, Yuan H, Chen H (2022) The role of tryptophan in chlamydia trachomatis persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 12:931653. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.931653>
92. Stelzner K, Vollmuth N, Rudel T (2023) Intracellular lifestyle of chlamydia trachomatis and host-pathogen interactions. *Nat Rev Microbiol* 21(7):448–462. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00860-y>
93. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, Gomberg M, Nandwani R, Rafila A, Nedelcu L, Salavastru C (2015) 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(7):1251–1257. <https://doi.org/10.1111/jdv.13181>
94. Hansman E, Klausner JD (2023) Approach to managing sex partners of people with sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am* 37(2):405–426. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.003>
95. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, Capitant C, Rojas-Castro D, Fonsart J, Bercot B, Bébérard C, Cotte L, Robineau O, Raffi F, Charbonneau P, Aslan A, Chas J, Niedbalski L, Spire B, Sagona-Teyssier L, Carette D, Mestre SL, Doré V, Meyer L, ANRS IPERGAY Study Group (2018) Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 18(3):308–317. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30725-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30725-9)
96. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, Capitant C, Bourgeois-Nicolaos N, Raffi F, Pereyre S, Le Roy C, Senneville E,

Abstract

- Meyer L, Bébérard C, Molina JM, ANRS IPERGAY Study Group. (2021) High prevalence and high rate of antibiotic resistance of mycoplasma genitalium infections in men who have sex with men: a substudy of the ANRS IPERGAY pre-exposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis* 73(7):e2127–e2133. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1832>
97. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, Malinski C, Perkins R, Nasser M, Lopez C, Vittinghoff E, Buchbinder SP, Scott H, Charlebois ED, Havlir DV, Soghoian C, DoxyPEP Study Team (2023) Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med* 388(14):1296–1306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>
98. Sánchez-Busó L, Cole MJ, Spiteri G, Day M, Jacobsson S, Golparian D, Sajedi N, Yeats CA, Abudahab K, Underwood A, Bluemel B, Aanensen DM, Unemo M, Centre for Genomic Pathogen Surveillance and the Euro-GASP study group (2022) Europe-wide expansion and eradication of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* lineages: a genomic surveillance study. *Lancet Microbe* 3(6):e452–e463. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00044-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00044-1)
99. Lin EY, Adamson PC, Klausner JD (2021) Epidemiology, treatments, and vaccine development for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: current strategies and future directions. *Drugs* 81(10):1153–1169. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01530-0>
100. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodey-Smith F, Black S (2017) Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31449-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31449-6)
101. Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, Marrazzo J, Qian L (2023) Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* with meningococcal B vaccine: a matched cohort study in southern California. *Clin Infect Dis* 76(3):e1341–e1349. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac436>
102. Frost I, Sati H, Garcia-Vello P, Hasso-Agopsowicz M, Lienhardt C, Gigante V, Beyer P (2023) The role of bacterial vaccines in the fight against antimicrobial resistance: an analysis of the preclinical and clinical development pipeline. *Lancet Microbe* 4(2):e113–e125. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00303-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00303-2)
103. Looker KJ, Booton R, Begum N, Beck E, Shen J, Turner KME, Christensen H (2023) The potential public health impact of adolescent 4CMenB vaccination on *Neisseria gonorrhoeae* infection in England: a modelling study. *BMC Public Health* 23(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14670-z>
104. Murray SM, McKay PF (2021) Chlamydia trachomatis: cell biology, immunology and vaccination. *Vaccine* 39(22):2965–2975. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.043>
105. Buder S, Lautenschlager S (2020) Gonorrhoea and urethritis. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kauffmann R, Hertl M (Hrsg) *Braun-Falco's dermatology*, 1. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg

Urethritis—spectrum of pathogens, diagnostics and treatment

A broad spectrum of bacteria, fungi, protozoa and viruses can cause urethritis. In particular, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* and *T. vaginalis* are the focus of diagnostic considerations as classic pathogens associated with sexually transmitted infections (STI). A step-by-step procedure is needed to make a definitive diagnosis. Microscopy with a staining preparation provides an initial differentiation between gonococcal and non-gonococcal urethritis in symptomatic men as a point-of-care (POC) test. Nucleic acid amplification technology (NAAT) is used for specific and sensitive pathogen detection and, as a multiplex diagnostic test, offers the possibility of detecting several organisms from the same sample. In addition, compared to culture, no vital organisms are required, which allows the collection and use of more diverse and less invasive biological samples (e.g. first stream urine in men or vaginal swabs). Susceptibility testing by culture remains essential for *N. gonorrhoeae* as resistance is emerging. The treatment of urethritis depends on the suspected or proven pathogen according to the current guidelines. Treatment failure can be caused by many factors (coinfection, lack of therapy adherence, reinfection or resistance of the pathogen) and requires a repeated diagnostic and therapeutic procedure and differentiated approach.

Keywords

Gonorrhoea · Chlamydia trachomatis · Mycoplasma genitalium · Trichomonas vaginalis · Sexually transmitted infections

MED UPDATE SEMINARE

2023

Derma Update 2023

17. Dermatologie-Update-Seminar

10.–11. November 2023

Mainz

24.–25. November 2023

Berlin

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Thomas Werfel, Hannover

Prof. Dr. Carola Berking, Erlangen

Prof. Dr. Thomas Dirschka, Wuppertal

Prof. Dr. Thomas Schwarz, Kiel

www.derma-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com

