

Fortbildung des Stadtspitals Triemli, Zürich

Infektiologische Herausforderungen in der Gynäkologie

Der Fortbildungsnachmittag des Stadtspitals Triemli unter der Leitung von Klinikdirektorin Dr. med. Stefanie von Orelli und Dr. med. Natalie Gabriel galt den gynäkologischen Infektionen, die auch aufgrund von Antibiotikaresistenzen und wieder steigender Inzidenz von sexuell übertragbaren Infektionen weiterhin einem Wandel unterworfen sind. Rezidivierende Harnwegsinfekte bleiben ein wichtiges Thema in der Praxis und die Tücken bei der Diagnose von Adnexitiden ebenso wie Infektionen bei der Betreuung von onkologischen Patientinnen zeigen die Komplexität der Thematik auf.

Rezidivierende Harnwegsinfekte



Dr. med. Daniel Passweg

Ein Viertel aller jungen Frauen leidet an rezidivierenden Harnwegsinfekten (rHWI) (1). «Sie stellen zwar kein relevantes gesundheitliches Risiko dar, schränken jedoch Lebensqualität und das Sexualleben deutlich ein», so Dr. med. Daniel Passweg, Zürich. Die Infektionen können sich als Zystitis oder auch Pyelonephritis mit systemischen Symptomen zeigen. Bei älteren Frauen sind rHWI möglicherweise oligosymptomatisch.

Pathogenetisch spielt die kurze Distanz zwischen Anus und Vagina sowie die kurze Urethra bei Frauen eine Rolle (2). Eine erhöhte Adhärenz der Keime am Urothel und eine vaginale Kolonisation mit Uropathogenen prädisponieren zu rHWIs. Die Häufigkeit von Geschlechtsverkehr, Wechsel des Sexualpartners oder eine Verhütung mit Spermiziden haben einen negativen Einfluss auf Rezidive einer HWI.

Diagnostisch kann eine akute HWI bei einem negativen Ergebnis des Urinstreifentests (Uristix®) ausgeschlossen werden. Eine Urinkultur bei positivem Urinstreifentest ist bei fehlendem Ansprechen auf eine empirische Antibiotikatherapie, bei Verdacht auf eine Pyelonephritis, bei Vorliegen von Risikofaktoren und vor einer Langzeitantibiose angezeigt. Gegebenenfalls bedarf es einer Sonografie oder eines CT der oberen Harnwege.

Unkomplizierte Harnwegsinfekte sollen für 3, komplizierte für 7–14 Tage und asymptomatische Bakteriurien nur in der Schwangerschaft antibiotisch behandelt werden. Für die Auswahl des Antibiotikums muss die lokale Resistenzlage beachtet werden (siehe <http://www.anresis.ch/index.php/resistenzdaten-humanmedizin.html>). In der Schweiz werden Fosfomycin (Einmaldosis) oder Nitrofurantoin eingesetzt, bei einem Rückfall bevorzugt Fluorchinolone.

Zur Vermeidung von rHWIs können Massnahmen wie eine frühe postkoitale Miktion oder grössere Trinkmengen, Preiselbeerextrakte oder Probiotika hilfreich sein. Intravaginal applizierte Östrogene bei postmenopausalen Frauen vermindern die Inzidenz von rHWIs (3). Auch eine Antibiotikaphylaxe (Dauerphylaxe, postkoital oder als intermittierende Selbstbehandlung) verhindert Rezidive. Die Immunstimulation mit Uro-Vaxom® hat laut einer



Abb. 1: Schematische Darstellung der Resistenzbildung der Bakterienstämme und daraus resultierende Erhöhung der MHK (minimale Hemmkonzentration; mg/l) gegenüber bestimmten Chinolonen

Metaanalyse zu einer 36%igen Reduktion von HWIs geführt (4). Um eine Antibiotikaaanwendung zu vermeiden, kann das bakterizid wirkende Arbutin (Cystinol®) oder Utipro®-Plus eingesetzt werden, welches die Bakterienadhäsion in der Blase reduziert. Der Einsatz eines Entzündungshemmers (Ibuprofen) anstelle eines Antibiotikums ist bei Patientinnen mit milden oder moderaten Symptomen eine gute Alternative, um Antibiotika zu sparen, auch wenn die Beschwerden etwas länger andauern (5).

Antibiotikaresistenzen – worauf müssen wir uns gefasst machen?



Dr. med. Gerhard Eich

«In unserem Kampf gegen Bakterien haben wir es mit einem übermächtigen Gegner zu tun. Es gibt 1022 Mal mehr Bakterienzellen auf der Erde als menschliche Zellen», so Dr. med. Gerhard Eich, Zürich. Die Bakterien können natürliche Antibiotikaresistenzen wie β -Lactamasen oder Efflux-Pumpen besitzen, entstehen aber auch neu durch Punktmutationen. Dem erhöhten Bedarf an neuen Antibiotika steht ein Rückgang in der Entwicklung derselben gegenüber.

Das Problem, welches die Infektiologen stark beschäftigt, ist die Resistenzentwicklung. Die MRSA, das grosse Problem der 90er Jahre, sind in der Schweiz seit 2004 deutlich zurückgegangen. Therapeutische Optionen sind mit Vancomycin, Daptomycin und Linezolid noch immer vorhanden. Auch die Penicillin-resistenten Pneumokokken sind von 9.5% auf 6.3% zurückgegangen. Bei diesem Erreger hängt eine erfolgreiche Behandlung davon ab, ob bei einer hohen MHK noch ausreichend hohe Spiegel erreicht werden können. Hinzu

kommt, dass Erreger mit einer hohen MHK für Penicillin meist auch Resistenzen gegenüber Makroliden oder Chinolonen aufweisen.

Bei den gramnegativen Bakterien besteht eine ernst zu nehmende Resistenz gegenüber den Chinolonen. Waren in den 90er Jahren E.coli Ciprofloxazin-sensibel, so sind es heute nur noch 22%. Mit der Darstellung der MHK₅₀ (minimale Hemmkonzentration; mg/l) verschiedener Chinolone wurde eindrücklich dargestellt, welche Folgen der Anstieg haben kann (siehe Abb.1). Kommt es durch Mutation zu einer Veränderung der Zielstruktur der Chinolone, verschiebt sich die MHK für alle Chinolone nach oben. Bei einer MHK über 1 mg/l ist die Wirksamkeit deutlich reduziert. Dies gilt auch für grampositive Bakterien.

Der wichtigste Grund für Resistenzen gegenüber Cephalosporinen sind die ESBL (Extended Spectrum β -Lactamase), die vor allem über Nahrungsmittel verbreitet werden, Carbapeneme sind jedoch weiterhin wirksam. Seit den 90er Jahren traten auch klinisch relevante Carbapenemasen auf und haben sich weltweit ausgebreitet. Kritisch wird es, wenn die Carbapenemasen sich ebenfalls in der Gesellschaft ausbreiten. Erste Hinweise darauf gibt es bereits bei Tieren (6).

Sexuell übertragbare Infektionen



Prof. Dr. med. Lautenschlager

Es sind über 30 Erreger für sexuell übertragbare Infektionen (STI; Sexually Transmitted Infections) bekannt, seit 1975 sind 14 neue hinzugekommen, darunter das Zika und Ebola Virus.

Bei weltweit steigender Inzidenz der Gonorrhö beobachtet man auch in der Schweiz eine fast lineare jährliche Zunahme der Erkrankung seit 1996. Bei Frauen präsentiert sich die Infektion sehr häufig unspezifisch und in 50% der Fälle

asymptomatisch. Die Hälfte der Patientinnen weist einen Fluor auf, selten kommt es zu einer Dysurie, Schmierblutungen oder multi-anatomischen Infekten (Cervix, Urethra, Rektum).

Komplikationen können sich beispielsweise als Vulvitis, Skenitis, Bartholinitis, Salpingitis oder Pelvic Inflammatory Disease manifestieren. Eine disseminierte Infektion kann sich als Sehnscheidenentzündung, Arthritis oder Dermatitis mit hämorrhagischen Pusteln, Papeln oder Blasenbildung (v.a. im Unterschenkelbereich) zeigen. Wegen asymptomatischer nicht-genitaler Infektionen wird bei Risikopatientinnen die Diagnose häufig verpasst, wenn nur die genitalen, nicht aber die oralen und analen Manifestationen beachtet werden (7). Die Diagnose erfolgt mittels PCR, bei Frauen vorzugsweise mit Material aus einem Vaginal-, Pharyngeal- und Analabstrich. Mikroskopisch gilt der Nachweis von intrazellulären Diplokokken als Beweis für das Vorliegen einer Gonorrhö. Um die Resistenzbildung verfolgen zu können, sollte eine Kultur mit Resistenzprüfung angelegt werden.

Die grosse Problematik der Gonorrhoe liegt in der schnellen Resistenzentwicklung durch *N. gonorrhoeae*; inzwischen kann auch Cefixim nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen werden. Heute erfolgt die Behandlung mit Ceftriaxon i.m. in Kombination mit Azithromycin, wobei in einem Fall auch hier schon eine Verdopplung der Dosis von Ceftriaxon notwendig wurde (8). «Noch gibt es aber eine wirksame Therapie», so der Referent **Prof. Dr. med. Lautenschlager**, Zürich.

Seit über 10 Jahren wird wieder ein Anstieg der Syphilis beobachtet. In der Schweiz findet man die höchste Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 50-Jährigen. 15-20% der Infektionen betreffen Frauen, fast alle im gebärfähigen Alter und damit einem Risiko für kongenitale Infektionen.

Eine Diagnose wird nur bei 30% der Erkrankten im primären Stadium gestellt, denn primäre Symptome werden bei Frauen häufig übersehen oder fehlen. Die Schwierigkeit einer Diagnose liegt auch in den atypischen Symptomen und der extragenitalen Lokalisation begründet (perianal, endoanal, Lippen, oral).

Eine PID ist immer eine PID: 2 Fallvorstellungen



Dr. med. Robert Grabolus

Die pelvic inflammatory disease (PID) wird meist von ascendierenden Erregern (z.B. Chlamydien, Mykoplasmen) aus der Endozervix verursacht, was zu einer Endometritis, Adnexitis oder Parametritis bis hin zu einem Tuboovarialabszess führen kann. Aber auch deszendierende Entzündungen (z.B. Appendizitis) oder hämatogene Infektionen können eine Ursache sein. Auch die Einlage eines IUD kann ein Auslöser sein, eine

Entfernung derselben ist jedoch zur Verbesserung der Fertilität oder der Rezidivrate nicht notwendig. Die Diagnose wird aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt (beidseitige Unterbauschmerzen, Verstärkung durch Heben oder Schieben der Portio, druckdolente Adnexen, Dyspareunie). Fieber tritt nur bei ca. 40% der Patientinnen auf, viele weisen einen mucopurulenten Fluor und Leukozyten im Nativabstrich auf. Rezidivierende PIDs haben einen negativen Einfluss auf die Fertilität (9). Bei etwa 30% der Patientinnen treten in der Folge chronische Unterbauschmerzen auf. Die Standardtherapie sieht Ceftriaxon i.m. (250 mg, Einmaldosis), Doxycylin (100 mg) und Metronidazol (500 mg) für 14 Tage (tägl.) vor.

Mit zwei Fällen aus der Praxis zeigt **Dr. med. Robert Grabolus**, Zürich auf, wie komplex die Diagnose einer PID ausfallen kann. Im Fall einer Patienten mit diffusen, persistierenden Unterbauschmerzen fanden sich Zeichen einer Appendizitis, im Ultraschall fielen zystische und paraovarische echodichte, inhomogene Strukturen auf, im CT ein aufgetriebener Uterus und bilaterale Adnexzysten, das CRP wies auf eine akute Entzündung hin. Nach initialer Besserung mit antibiotischer Standardtherapie, jedoch progredientem intraabdominellen Befund fand man in der Laparoskopie ein Konglomerat aus Appendix, Adnexe und Dünndarm, woraufhin eine Salpingektomie durchgeführt wurde.

Im 2. Fall handelte es sich um eine junge Patientin mit Abdominalbeschwerden, vorgängig ähnlicher Episode, die seither unter intermittierender Übelkeit und Erbrechen litt. Das CT wies auf einen Tuboovarialabszess mit einer polylobulierten zystischen Raumforderung der rechten Adnexe hin. Trotz antibiotischer Therapie persistierte das Fieber und es zeigte sich eine massive Progredienz der bekannten abgekapselten Kollektion, daher wurde der Entscheid zur sofortigen Operation getroffen. Nach Eröffnen des Tuboovarialabszesses zeigt sich ein Dünndarmulcus, vermutlich ausgehend von einem perforierten Dünndarmdivertikel, es erfolgt eine Teilresektion des Dünndarms und eine einseitige Adnexektomie.

Infektionen nach onkologischen Operationen

Postoperatives Fieber tritt bei ca. 30% der Patientinnen nach gynäkologischem Karzinom und Laparotomie auf. Die Zytokinfreisetzung aufgrund der operationsbedingten Gewebeschädigung kann nicht infektiöses postoperatives Fieber verursachen, dies ist selbstlimitierend und spricht auf Glucocorticoide und NSAR an. Postoperatives Fieber wird aufgrund des Zeitraums des Auftretens in 4 Gruppen unterteilt. «Immediate» setzt während der OP oder direkt postoperativ ein, kann auf Medikamente, Blutprodukte, Gewebetraumata oder vorab bestehende Infektionen zurückgehen. Bei



Dr. med.
Natalie Gabriel

«akutem» Fieber innerhalb der ersten Woche, liegen meist nosokomiale Infekte zugrunde, aber auch chirurgische Komplikationen oder Wundinfekte. Nicht-infektiöse Ursachen können beispielsweise eine Lungenembolie, aber auch ein Alkoholzug sein. Ursachen für «subakutes» Fieber, 1–3 Wochen nach der Operation, sind nosokomiale oder ambulant erworbene Erreger, wobei es unter anderem zu intraabdominalen Infekten, Komplikationen und Infektionen der Wunde kommen kann. Auch an Arzneimittelreaktionen oder Antibiotika-assoziierte Clostridium difficile-Infektionen und thrombotische Ursachen sollte gedacht werden. Postoperatives Fieber, das mehr als einen Monat nach der Operation auftritt, wird als «delayed» eingestuft. Dabei können beispielsweise Lymphkomplikationen, Wundinfektionen oder intraabdominale Abszesse eine Rolle spielen. Langfristige Komplikationen oder auch Infektionen des Lymphsystems treten häufig nach Lymphadenektomie (LND) auf. Sowohl nach pelviner als auch nach axillärer LND, einer grösseren Anzahl entfernter Lymphknoten oder Radiotherapie ist das Risiko für ein Lymphödem deutlich erhöht. Das Risiko nach pelviner LND oder radikaler Vulvektomie ein Erysipel zu entwickeln ist auch nach Radiotherapie erhöht. Betahämolytische Streptokokken, welche solche Infektionen häufig verursachen, sind meist nicht nachweisbar, es wird mit Amoxicillin, Penicillin oder Cephalosporin therapiert. Lymphzysten sind selten symptomatisch und meist ein Zufallsbefund. In einer prospektiven Studie traten bei 20% der Patientinnen nach pelviner und teilweise paraaortaler LND Lymphozelen auf, 6% waren symptomatisch und nur 2% infiziert (10). Asymptomatische Zysten sind häufig spontan regredient, eine Therapie ist nur bei Vorliegen von Symptomen angezeigt. **Dr. med. Natalie Gabriel**, Zürich unterstrich die Bedeutung der Sentinel LND für eine Reduktion von Lymphkomplikationen: Beim Mammakarzinom konnte die Inzidenz von Lymphödemen um 75% und beim Vulvakarzinom von 25% auf 2% gesenkt werden (11).

Wann ist eine Infektion unter Chemotherapie bedrohlich?



Dr. med. Heike
Passmann

Wann sind Infektionen in der Chemotherapie bedrohlich, muss man grundsätzlich anders therapieren, wenn ja, wann? Dieser Frage ging die Referentin **Dr. med. Heike Passmann**, Zürich für den speziellen Fall der febrilen Neutropenie (FN) nach. Die FN ist ein eher seltenes Ereignis bei gynäkologischen Chemotherapiepatientinnen, darf allerdings in Bezug auf die Mortalität nicht unterschätzt werden. Fällt die Zahl der Neutrophilen unter einen Wert von 500/μl, steigt das Risiko einer Infektion deutlich an, wobei Fieber häufig das einzige Zeichen für eine Infektion ist. Einer Neutropenie kann durch die Gabe von granulozytären Wachstumsfaktoren (G-CSF) vorgebeugt werden. Diese Primärprophylaxe kommt bei Patientinnen mit hohem Risiko für eine FN (>20%; abhängig unter anderem vom Chemotherapeutikum, Alter und Komorbiditäten der Patientin, vorangegangenen FN Episoden) in Frage. Wichtig ist, die Patientinnen darauf hinzuweisen, die Temperatur regelmässig zu kontrollieren und sich bei Fieber bei einem Arzt vorzustellen.

Bei Vorstellung einer febrilen Chemotherapiepatientin sollte Diagnostik und initiales Management innerhalb einer Stunde abgeschlossen sein, denn mit jeder Stunde, in der nicht therapiert wird,

steigt das Mortalitätsrisiko beispielsweise bei einer Sepsis um 8%. In diesem Zeitraum gilt es festzustellen, welcher Risikogruppe die Patientin angehört und ob ambulant, bei kurzem Spitalaufenthalt oder stationär behandelt werden muss (12). In jedem Fall muss jedoch eine breite Antibiotikatherapie initiiert, und sobald Keim oder Fokus bekannt sind, auf eine entsprechende antibiotische Behandlung umgestellt werden. Mit einer ambulanten Behandlung von Patientinnen mit niedrigem Risiko (hämodynamische Stabilität, kein Hinweis auf Organversagen oder Leukämie, keine Pneumonie, schwere Weichteilinfektion oder i.v. Katheter) können nosokomiale Infektionen vermieden werden. Nach einer FN ist das Risiko für eine weitere Episode deutlich erhöht (50–60%), dies kann durch eine Therapie mit G-CSF um die Hälfte gesenkt werden.

Infekte ohne Anzeichen einer febrilen Neutropenie, welche unter Chemotherapie auftreten, können wie bei Patientinnen ohne Chemotherapie behandelt werden. Meist nicht bedrohlich ist das isolierte Auftreten von Fieber oder einer alleinigen Neutropenie.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Fortbildung Frauenklinik Stadtspital Triemli, Zürich: «Infektiologische Herausforderungen in der Gynäkologie» am 30.3.2017

Literatur:

1. Foxman B et al. Recurring urinary tract infections: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:331–3
2. Hooton TM et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;29:1600–1
3. Raz R et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6
4. Beerepoot MAJ et al. Review Article Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urology* 2013;190:1981–9
5. Gágyor I et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544
6. Guerra B et al. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol* 2014;171:290–7
7. Koedijk FDH et al. The Value of Testing Multiple Anatomic Sites for Gonorrhoea and Chlamydia in Sexually Transmitted Infection Centres in the Netherlands, 2006–2010. *Int J STD AIDS*;23: 626–631
8. Fifer H et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. *N Engl J Med* 2016;374:2504–6
9. Ness RB et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;18:92 9–37
10. Zikan M et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:291–8
11. Van der Zee AG et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 :884–9
12. Klastersky J et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2017;27:v111–v118