

Der aufsteigende Genitalinfekt

Aktuelle Diagnostik- und Therapiekonzepte

Aufsteigende Genitalinfektionen sind besonders bei jungen Frauen häufig; oftmals sind Fertilitätsstörungen oder chronische Schmerzen eine Folge. Eine frühzeitige medikamentöse Therapie auch auf Verdacht hin, welche Chlamydien sowie Gonokokken abdeckt, kann dazu beitragen, die Komplikationsrate tief zu halten. Bei grossem Abszess oder bei ungenügender Wirkung ist eine operative Sanierung indiziert.

CHRISTINA SCHLATTER

Mit der englischen Bezeichnung *Pelvic Inflammatory Disease* (PID) bezeichnet man Infektionen, die sich oberhalb des äusseren Muttermundes ausbreiten. PID ist somit ein Sammelbegriff für die Zervizitis, die Endometritis, die Salpingitis, den Tuboovarialabszess und auch die Pelveoperitonitis. Die spezifische Diagnostik erfolgt über einen Erregernachweis mittels NAAT-Gensonde aus dem Urin, der Vagina oder dem Zervikalkanal.

Im Folgenden sollen aktuelle Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der PID vorgestellt und diskutiert werden. Dabei halten wir uns insbesondere an die nachstehenden Fragestellungen:

- Ist ein Screening bei asymptomatischen Frauen sinnvoll?
- Darf die PID ambulant therapiert werden?
- Wann ist eine Hospitalisation indiziert?
- Welche Frauen sollten operativ behandelt werden?
- Welche Antibiose wird aktuell empfohlen?

Das Hauptziel der Behandlung einer Patientin mit Verdacht auf PID ist das Vermeiden der Spätfolgen, insbesondere von Fertilitätsminderungen. Die Datenlage bezüglich optimaler therapeutischer Interventionen ist jedoch ungenügend, auch sind in absehbarer Zukunft keine grossen randomisierten Studien zu erwarten, sodass wir auf empirische Therapieschemata angewiesen sind. Eine einheitliche Handhabung der Antibiose erleichtert den Überblick über Erfolg sowie Komplikationen und reduziert zudem das Risiko für Resistenzbildungen. Deshalb ist es unserer Meinung nach sinnvoll, standardisierte Behandlungsschemata gemäss Richtlinien, wie sie zum Beispiel von den Centers of Disease Control (CDC) zur Verfügung stehen, einzusetzen. Nur so kann der Erfolg der gewählten Massnahmen einer kritischen Überprüfung unterzogen werden.

Ätiologie

Die Zervizitis und die PID werden häufig durch die sexuell übertragbaren Erreger *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Allerdings werden auch die Problemkeime der bakteriellen Vaginose (unter anderen Gardnerellen, gramnegative Stäbchen des Darms) mit der PID assoziiert (1). Die Übertragung der Keime in dem üblicherweise sterilen oberen Genitaltrakt geschieht in unseren Breitengraden meist über Geschlechtsverkehr. Aber auch als Folge eines operativen Eingriffes am inneren Genitale, nach einer medikamentösen Abruption oder einer Geburt, können sich ascendierende Infektionen entwickeln.

Risikofaktoren

Junge, sexuell aktive Frauen sind besonders für eine Chlamydieninfektion gefährdet, dasselbe gilt für das Vorliegen einer Ektopie. Die Übertragung verschiedener Geschlechtskrankheiten ist mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr und steigender Anzahl Geschlechtspartner assoziiert. Ausserdem haben Frauen mit einer vorbestehenden Sterilität, einer früheren PID-Episode oder einer anderen sexuell übertragenen Krankheit in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für eine ascendierende Genitalinfektion (2).

Ist ein Screening auf Chlamydien sinnvoll?

Sterilitätspatientinnen mit Tubenverschluss wissen meist nichts von einer PID, wenn diese asymptomatisch verlaufen ist. Es muss deshalb vermutet werden, dass auch oligosymptomatische respektive unmerkelt verlaufende Infektionen Langzeitkomplikationen verursachen können. Somit stellt sich die Frage, ob die Behandlung einer asymptomatischen Chlamydienzervizitis das Risiko einer Sterilität vermindern kann.

Grossbritannien hat seit 2003 ein opportunistisches Screeningprogramm für Männer und Frauen unter 25

Jahren eingerichtet. Die vor einem Jahr publizierte POPI-Studie (Prevention of Pelvic Infection) zeigt jedoch, dass der Nutzen eines solchen Screenings wohl überschätzt wurde (3). Die randomisierte Studie untersucht die Auswirkungen des Chlamydienscreenings jedoch nicht auf die Spätfolgen, sondern auf die Häufigkeit der PID-Fälle. Hierzu wurden 2529 sexuell aktive Studentinnen in einem mittleren Alter von 21 Jahren eingeschlossen. In der Interventionsgruppe wurden 1191 Frauen direkt gescreent und bei positivem Resultat behandelt. Von den 1186 Frauen der Kontrollgruppe wurde ebenfalls eine Probe entnommen, jedoch ein Jahr lang nicht getestet. Mittels Fragebogen und Krankenakten wurde nach einem Jahr eruiert, wer eine PID erlitten hatte. Es ergab sich eine Prävalenz der Chlamydien in der Studiengruppe von 5,4% (n = 68/1254) respektive 5,9% (n = 75/1265) in der Kontrollgruppe. Das Risiko für eine PID sank für die gescreenten Frauen um nicht signifikante 35%. Die Inzidenz einer PID war mit 1,3% (n = 15/1191) in der Screeninggruppe versus 1,9% (n = 23/1186) in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,65; 95%-KI 0,34–1,22) allgemein niedrig. Von den 74 Frauen mit positivem Testresultat in der Kontrollgruppe entwickelten 7 eine PID (9,5%; 95%-KI 4,7–18,3), dagegen nur 1 von 63 Frauen der Screeninggruppe (1,6%) (relatives Risiko 0,17; 95%-KI 0,03–1,01). Die meisten PID-Episoden traten jedoch bei Frauen mit negativem Abstrich auf (79%; n = 30/38). Die Autoren vermuten, dass ein häufigeres, dafür gezielteres Screening als bisher üblich bei Risikosituationen wie Partnerwechsel oder vergangener Chlamydieninfektion vermehrt Nutzen bringen könnte. Kritische Kommentatoren der Studie wenden ein, dass die antibiotische Therapie den Erwerb einer protektiven Immunität gegen Chlamydien verhindere. Demnach sei es gar vorstellbar, dass die Behandlung die spätere Reinfektionsrate erhöhe (4).

Diagnostik

Für die Verdachtsdiagnose einer PID kommt der Sexualanamnese ein wichtiger Stellenwert zu. Wie viele Sexualpartner hatte die Patientin in den letzten sechs Monaten? Hat sie sich mit einem Präservativ geschützt?

Zur Etablierung der Diagnose ist ein spezifischer Erregernachweis von Gonokokken und Chlamydien nötig. Die *neuen NAAT-Gensonden* können nicht nur intrazervikale Abstriche, sondern auch Urin- oder Vaginalsekret testen. Weil mit der Behandlung jedoch nicht bis zum Eintreffen des positiven Testresultates gewartet werden soll, sind *ergänzende diagnostische Tests* sinnvoll. Sie werden in *Tabelle 1* zusammengefasst. In jedem Fall muss eine Extrauterin-schwangerschaft ausgeschlossen werden, deren Risikokollektiv und Symptome denen der PID gleichen. Ein Nativ ohne Leukorrhö mit normalen Lacto-

Tabelle 1:

Diagnostische Tests

- HCG im Urin
- Gensonden auf Gonokokken und Chlamydien
- Nativpräparat
- Serologie: Entzündungsparameter
- Urinstatus
- transvaginaler Ultraschall

bacilli hat einen hohen negativen prädikativen Wert. Die Leukorrhö ist jedoch nicht spezifisch für eine PID, sondern begleitet auch typischerweise eine Trichomonaden- oder Soorkolpitis. Sonografisch soll auf freie Flüssigkeit, auf erweiterte Tuben und Abszessbildungen geachtet werden. Insbesondere bei rechtsseitigen Schmerzen und positiven Entzündungsparametern sollte an die Möglichkeit einer Appendizitis gedacht werden, welche im Zweifelsfall mittels Laparoskopie ausgeschlossen werden muss.

Klinik

Das klinische Bild einer akuten Peritonitis mit hohem Fieber kommt bei uns nur selten vor. Gelegentlich können Metrorrhagien oder eine neu aufgetretene Dysmenorrhö die einzigen Symptome einer aszendierenden Infektion sein. In der klinischen Untersuchung hat das berührungsempfindliche innere Genitale zusammen mit der Leukorrhö einen hohen Stellenwert (vgl. *Tabelle 2*).

Management

Sofern es dem Allgemeinzustand der Patientin entspricht und eine operative Sanierung nicht indiziert ist, kann eine PID *in der Regel ambulant* behandelt

Tabelle 2:

Klinik

- Druckempfindlichkeit von Uterus/Adnexen
- Portiobewegungsschmerz

Zusatzkriterien:

- Temperatur > 38,3° C
- mukopurulenter Ausfluss
- Leukorrhö im Nativ
- CRP-Erhöhung
- positiver Nachweis von Chlamydien oder Gonokokken

Tabelle 3:

Indikationen für eine Hospitalisation

- reduzierter Allgemeinzustand
- Tuboovarialabszess
- Indikation zur operativen Diagnostik/Therapie
- Schwangerschaft
- fehlende Wirkung oder Unverträglichkeit der ambulanten Therapie
- Nonadherence



Abbildung: 29-jährige Patientin: intraoperativer Situs bei PID mit positivem Chlamydiennachweis: Die rechte Tube ist am Ovar adhärenent, der Fimbrientrichter ist nicht darstellbar. Die Tube ist mit eitrigem Sekret gefüllt (Pyosalpinx), das Ovar zeigt eitriges Pseudozysten.

Tabelle 4:

Indikationen für eine Laparoskopie

- differenzialdiagnostisch zum Ausschluss einer Appendizitis, Torsion, EUG
- schlechter Allgemeinzustand trotz erfolgter Antibiose
- fehlende Besserung 72 h nach stationärer Behandlung
- Abszess > 6 cm, rupturierter Abszess

Tabelle 5:

Antibiotische Therapie bei asymptomatischer Zervizitis

Erregernachweis	1. Wahl	2. Wahl
N. gonorrhoeae	Cefixim 1 x 400 mg p.o. (Einmaldosis)	Ceftriaxon 250 mg i.m. (Einmaldosis)
Chlamydia trachomatis	Azithromycin 1 x 1 g p.o. (Einmaldosis)	Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. x 7 d

Nach der Einzeldosistherapie inklusive Partnertherapie soll während sieben Tagen auf Geschlechtsverkehr verzichtet werden.

Tabelle 6:

Antibiotische Therapie bei ascendierter Infektion: PID

Therapie	1. Wahl	2. Wahl
ambulant	Ceftriaxon 250 mg i.m. (Einmaldosis) plus Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. x 14 d plus Metronidazol 2 x 500 mg p.o. x 14 d	Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 1 g p.o. x 14 d plus Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. x 14 Tage
stationär	Ceftriaxon 1 x 1 g i.v. Umstellung auf p.o. (Cefixim 2 x 400 mg) bei klinischer Besserung insg. 7 d plus Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. x 14 d plus Metronidazol 2 x 500 mg p.o. x 14 d	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2,2 g i.v. Umstellung auf 2 x 1 g p.o. bei klinischer Besserung insg. 14 d plus Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. x 14 Tage

werden (5). *Tabelle 3* fasst Situationen zusammen, in welchen eine Hospitalisation indiziert ist.

Nicht jede Adnexitis muss mittels Laparoskopie gesichert werden. Die Indikation für eine operative Sanierung richtet sich insbesondere nach der Grösse des Abszesses und dem vermuteten Eiter im Bauch. Weil auch hierzu keine randomisierten Studien vorliegen, obliegt die Entscheidung der individuellen Abschätzung des Therapieerfolges dem untersuchenden Arzt. Weil sich die PID klinisch nicht immer sicher gegen eine Appendizitis, andere entzündliche Baucherkrankungen, gegen eine Ovar torsion oder eine Extrauterin gravidität abgrenzen lässt, muss der Ausschluss im Zweifelsfall mittels *Laparoskopie* erfolgen. Ist die Diagnose klar, so muss erwogen werden, ob eine sofortige Operation zur Eiterentleerung sinnvoll ist oder ob einer Sanierung «à froid», also nach erfolgter Antibiotikatherapie, den Vorzug gegeben wird (vgl. *Tabelle 4, Abbildung*).

Antibiotische Therapie

Indikationen zur Therapie

Mit dem Ziel, unliebsame Spätfolgen möglichst zu vermeiden, empfehlen die CDC einen frühzeitigen Beginn der Antibiotikatherapie (1). Insbesondere junge, sexuell aktive Frauen sollen deshalb *bereits beim Vorliegen eines Portioschiebeschmerzes oder einer Druckdolenz über dem Uterus oder über den Adnexen* eine empirische Therapie erhalten. Dabei ist aber auch zu beachten, dass das Fehlen einer Leukorrhö die Wahrscheinlichkeit einer PID beträchtlich einschränkt. In dieser Situation fordern wir in der Regel mindestens ein Zusatzkriterium (positive Anamnese für einen Chlamydieninfekt, Promiskuität, Fieber, serologische Entzündungszeichen), um unverzüglich, also vor Erhalt der Abstrichresultate, mit der Antibiose zu beginnen. Bei der Wahl der Medikamente soll darauf geachtet werden, dass die beiden hauptpathogenen Keime der PID – *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* – abgedeckt sind, da auch ein negativer Zervikalabstrich eine Besiedelung des Bauchraums nicht ausschliesst. Das antimikrobielle Spektrum muss zudem Streptokokken der Gruppe A und B sowie die gramnegativen Stäbchen (*E. coli*, Klebsiellen, *Proteus*) und ein breites Spektrum an Anaerobiern (Keime der bakteriellen Vaginose) umfassen. Entscheidet man sich für eine parenterale antibiotische Therapie, so kann diese in der Regel 24 Stunden nach klinischem Ansprechen auf eine perorale Therapie umgestellt werden. Die folgenden Empfehlungen haben wir in den Richtlinien des Universitätsspitals Zürich in Anlehnung an die CDC festgehalten.

Präparatewahl

Asymptomatische Zervizitis

Dabei liegen weder Schmerzen noch Blutungsstörungen vor. Beide Erreger müssen entweder ge-

Tabelle 7:

Zusatzuntersuchungen

- Zervixzytologie
- HIV-, Hepatitis-B-(HBs-Ag-) und C-Tests
- evtl. Luesserologie
- Partnergespräch, Partnertherapie

sucht oder durch Behandlung eradiziert werden. Nach der Einzeldosistherapie inklusive Partnertherapie soll während sieben Tagen auf Geschlechtsverkehr verzichtet werden. Die Medikamentenwahl ist in *Tabelle 5* aufgeführt.

Aszendierter Infekt: PID

Weil bei der aszendierten Infektion keine Daten für orale Cephalosporine vorliegen, empfehlen die CDC auch im ambulanten Setting *Ceftriaxon* als einmalige parenterale Therapie. Die in *Tabelle 6* angeführte 2. Wahl mit Amoxicillin/Clavulansäure und Tetrazyklinen stützt sich nicht auf CDC-Empfehlungen, sondern auf die guten empirischen Erfahrungen, welche wir über Jahre mit dieser Therapie haben. Zu beachten ist allerdings, dass dieses Regime die Gonokokken nicht abdeckt und deshalb in entsprechenden Risikosituationen nicht angewendet werden sollte.

Unabhängig vom gewählten Therapieschema soll das Ansprechen spätestens nach 72 Stunden klinisch beurteilt werden. Im Falle einer unklaren Differenzialdiagnose ist eine Reevaluation sogar bereits nach 12 Stunden indiziert (Ausschluss Appendizitis!).

Bei jeder nachgewiesenen Infektion mit *C. trachomatis* oder *N. gonorrhoeae* müssen die Sexualpartner informiert und therapiert werden. Dies betrifft sämtliche Sexualpartner der letzten 60 Tage, unabhängig von vorhandenen Symptomen. Oftmals ist auch eine Konsultation des Partners beim Hausarzt oder beim Urologen sinnvoll.

Insbesondere nach Therapie einer Chlamydieninfektion muss der Therapieerfolg durch eine Abstrichkontrolle nach 6 Wochen bis 3 Monaten überprüft werden.

Zusatzuntersuchungen

Jede Frau, bei welcher die PID über Geschlechtsverkehr übertragen wurde, hat ein erhöhtes Risiko für andere Ansteckungen. Deswegen darf nicht unterlassen werden, nach ausführlicher Information und Ein-

holen der entsprechenden Einwilligung der Patientin, einen HIV-Test sowie die Hepatitisserologie, eventuell auch die Luesserologie zu veranlassen. Auch über das Risiko einer HPV-Infektion muss gesprochen werden. Eine Zervixzytologie ist nach Abheilung der akuten PID-Episode sinnvoll. Die Patientin muss ausserdem darauf hingewiesen werden, dass auch asymptomatische Sexualpartner behandelt werden müssen, wenn weitere Ansteckungen verhindert werden sollen (vgl. *Tabelle 7*).

Schlussbemerkungen

Das Problem der PID ist mit Diagnosestellung und Rezeptur der Antibiose noch nicht ausgestanden. Für die betroffene Frau und ihren Partner, aber auch für die Arzt-Patienten-Beziehung beginnt die eigentliche Herausforderung erst mit der ausführlichen Besprechung der unangenehmen Fragen:

- Weshalb ist die Patientin erkrankt?
- War einer der Partner untreu?
- Was für Folgen sind von dieser Erkrankung zu erwarten?

Die Aufklärung über die Möglichkeit allfälliger Begleitkrankheiten (HIV-Infektion?) und das Risiko von Spätfolgen muss rücksichtsvoll, aber aufrichtig erfolgen.

Während eine umfassende serologische Infektabklärung sowie die Einleitung einer Partnertherapie unmittelbar zu veranlassen sind, so sind für die umfassende Beratung über die Implikationen der PID oft mehrere Sitzungen sinnvoll. ■



Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta
Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
ab 1. November 2011:
Frauenklinik
Stadtpital Triemli
8036 Zürich

Quellen:

1. Centers of Disease Control (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/>.
2. Gaydos CA et al.: Chlamydia trachomatis Infections in female Military Recruits. *NEJM* 1998; 339(1): 739-44.
3. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A et al.: Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: c1642.
4. Carey AJ, Beagley KW.: Chlamydia trachomatis, a hidden epidemic: effects on the female reproduction and options for treatment. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 576-86.
5. Ness RB.: Effectiveness of inpatient and outpatient Treatment Strategies. (PEACH Studie). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 929-37.