

Indikation und Präparatewahl müssen im Einzelfall abgewogen werden

Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie in der Gynäkologie

Eine 18-jährige Frau meldet sich wegen Dysurie, Unterbauchschmerzen und vermehrtem Ausfluss. Das Entzündungslabor ist unauffällig. Beginnen Sie direkt mit einer Antibiotikatherapie oder warten Sie die Abstriche ab? Welche Präparate werden derzeit für die Adnexitis empfohlen? Ist bei einer operativen Hysteroskopie oder einer laparoskopischen Hysterektomie eine perioperative Antibiotikaphylaxe indiziert? Solche und ähnliche Fragen zur Antibiotikatherapie stellen sich im Alltag, doch manchmal fehlt die Zeit für ein fundiertes Nachschlagen der evidenzbasierten Richtlinien.

Une femme de 18 ans se plaint de dysurie, de douleurs abdominales basses et d'une augmentation des pertes vaginales. Les paramètres inflammatoires de laboratoire sont normaux. Faut-il instaurer de suite une antibiothérapie ou attendre les résultats du frottis? Quels médicaments sont actuellement recommandés pour la maladie inflammatoire pelvienne? Est-ce qu'une prophylaxie périopératoire par antibiotiques est indiquée pour une hystérocopie ou pour une hystérectomie par voie laparoscopique? Ces questions, ou des questions analogues se rapportant à l'antibiothérapie se posent quotidiennement. Cependant, le temps manque parfois pour se référer à des recommandations fondées sur des preuves.

Antibiotika wirken. Bekanntlich zerstören sie nicht nur pathogene Keime, sondern führen auch zu einer Veränderung der normalen bakteriellen Flora der Scheide und des Magendarmtraktes. Viele Frauen wissen um die Anfälligkeit für vaginale Pilzinfektionen anschliessend an eine antibiotische Therapie. Schwerwiegender sind die hartnäckigen Diarrhöen im Zuge einer pseudomembranösen Colitis mit *Clostridium difficile* nach parenteraler Antibiose. Die Wirkungen von Antibiotika können Heil und Unheil bringen. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick gegeben werden über aktuelle Empfehlungen zu Antibiotikatherapien in der gynäkologischen Infektiologie.

Allgemeine Überlegungen

Nur bei guter Compliance darf eine anhaltende Wirkung der Antibiotika erwartet werden. Entsprechend wichtig ist die Patienten-



Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta
Zürich

information vor dem Einsatz einer Antibiose. Insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen werden in der Regel besser vertragen, wenn man sich darauf einstellen kann. Bei anfälliger Disposition kann es deshalb sinnvoll sein, gleichzeitig mit den Antibiotika die entsprechende Begleitmedikation zu verschreiben. Unerlässlich ist natürlich das Erfragen allfälliger Allergien. Vor dem Ausstellen eines Rezeptes muss zudem auf Interaktionen geachtet werden. Abgesehen von den bekannten CYP3A4 Interaktionen (Rifampicin, Phenobarbital), die nur Frauen mit speziellen Zusatztherapien betreffen, gilt es zu beachten, dass bei ca. 1% der Frauen die Wirkung des Ovulationshemmers durch Antibiotika beeinträchtigt wird. Es obliegt der Pflicht der Frauenärztin, darüber zu informieren. Heikel ist insbesondere eine antibiotische Therapie während der ersten Pillenpackungswoche. Eine zusätzliche mechanische Antikonzption während zweier Wochen ist sinnvoll.

Der Einsatz von Antibiotika hat jedoch auch Implikationen über den Einzelfall hinaus. Vor allem in den USA, zunehmend aber auch bei uns finden sich multiresistente Keime wie der MRSA (methicillinresistenter *Staphylokokkus Aureus* oder die ESBL (Extended Spectrum Betalactamase bildende Enterobakterien). Weil sich auf Intensivstationen und bei geschwächten Patienten solche Keime verheerend auswirken können, sind wir alle angehalten, in jedem Einzelfall auf eine strenge Indikation und resistenzgerechte Präparatewahl zu achten. Dabei soll nach Möglichkeit auf eine Breitspektrumantibiose verzichtet werden und Präparaten mit einem engen Erregerspektrum der Vorrang gegeben werden. Vor einer blinden empirischen Therapie gilt es zu beachten, dass nicht jedes Fieber durch eine bakterielle Infektion bedingt ist. Gerade postoperativ nach einer empirischen Antibiotikagabe über einige Tage tritt nicht selten ein „drug fever“ auf. Vor Beginn jeder antibiotischen Therapie muss eine mikrobiologische Probenentnahme erfolgen, damit im Falle des

Spezifische Therapie

Wir kommen zurück auf die 18-jährige Frau mit Dysurie, Unterbauchschmerzen und vermehrtem Ausfluss, jedoch unauffälligem Entzündungslabor. Beginnen Sie direkt mit einer Antibiotikatherapie oder warten Sie die Abstriche ab?

Schon dieser Fall bildet eine Ausnahme der oben genannten Regeln. Eine ascendierende Infektion – geläufig geworden ist der englische Ausdruck Pelvic Inflammatory Disease (PID) – trägt die Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen (Tuberverschluss, chronische Unterbauchschmerzen)

mit sich. Aus diesen Gründen empfiehlt die CDC, bereits auf Verdacht hin zu therapieren. Bei einer jungen, sexuell aktiven Frau genügt der Befund eines druckdolenten inneren Genitale. Bei unsicherer Diagnose ist jedoch zu beachten, dass eine fehlende Leukorrhoe einen hohen negativen prädikativen Wert hat. Mit anderen Worten ist eine PID eher unwahrscheinlich, wenn das Nativ keine vermehrten Leukozyten aufweist. Die Wahrscheinlichkeit einer PID wird andererseits erhöht durch eine positive Anamnese für Chlamydieninfektionen, Promiskuität, Fieber und serologische Entzündungszeichen. Unsere Patientin hat kein Fieber, sie ist in einem guten Allgemeinzustand.

Eine Hospitalisation ist nicht indiziert. Welche Antibiotika verschreiben wir ihr? Sicher müssen die beiden Hauptpathogene der PID, Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoeae, abgedeckt werden, da auch ein negativer Zervikalabstrich eine Besiedelung des Bauchraums nicht ausschließt. Das antimikrobielle Spektrum soll 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.

Ceftriaxon kann bereits vor Ort als Einmaldosis verabreicht werden und wirkt gut gegen die Gonorrhoe. Allerdings genügt es nicht zur Behandlung der Chlamydien, hierfür sind nach wie vor Tetracycline die Standardtherapie. Metronidazol soll ergänzend die Anaerobier abdecken. Amoxicillin/Clavulansäure wird von der CDC aufgrund der schwachen Datenlage und der beträchtlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht empfohlen. Selbst haben wir aber damit gute Erfahrungen. Zu beachten ist allerdings, dass dieses letztere Regime die Gonokokken nicht abdeckt und deshalb in entsprechenden Risikosituationen nicht angewendet werden sollte (Tab. 1).

Spätestens nach drei Tagen wird die Patientin zur Kontrolle des Therapieerfolgs wieder einbestellt. Wenn jedoch eine Appendizitis oder eine andere relevante Differentialdiagnose nicht klar ausgeschlossen werden konnte, ist eine frühere Re-Evaluation, zum Beispiel nach 12 Stunden, sinnvoll. Auch bei gutem klinischem Verlauf soll nach 6 Wochen eine Abstrichkontrolle durchgeführt werden.

Entscheidend ist zudem die Information sämtlicher Sexualpartner der letzten 60 Tage bei jeder nachgewiesenen Infektion mit C. trachomatis oder N. gonorrhoeae. Oftmals ist auch eine Konsultation des Partners beim Hausarzt oder auf der Urologie sinnvoll. Mit allen Beteiligten muss ein HIV Test besprochen werden.

In aller Kürze werden im Folgenden die Empfehlungen für weitere häufige Indikationen in der gynäkologischen Infektiologie angeführt:

TAB. 1 Therapie der ascendierten Infektion (PID)		
	1. Wahl	2. Wahl
ambulant	Ceftriaxon 250mg i.m. (Einmaldosis) plus Doxycyclin 2x100mg p.o.x 14d plus Metronidazol 2x500mg p.o. x 14d	Amoxicillin/Clavulansre 2x1g p.o.x 14d plus Doxycyclin 2x100mg p.o. x14 Tage
stationär	Ceftriaxon 1x1g i.v. bei klinischer Besserung Umstellung auf p.o. (Cefixim 2x400mg), insg. 7d plus Doxycyclin 2x100mg p.o.x 14d plus Metronidazol 2x500mg p.o. x 14d	Amoxicillin/Clavulansre 3x2.2g i.v. bei klinischer Besserung Umstellung auf 2x1g p.o., insg. 14d plus Doxycyclin 2x100mg p.o. x14 Tage

Ausbleibens des erwünschten Effektes eine Resistenzprüfung zur Verfügung steht. Auch die beste antibiotische Therapie führt meist erst nach zwei bis drei Tagen zu einer Entfieberung, ein vorschneller Therapiewechsel muss deshalb gut abgewogen werden.

Wenn immer es die Situation erlaubt, ist der peroralen Therapie gegenüber der parenteralen der Vorzug zu geben. Selbstredend spielen nicht zuletzt auch die Kosten eine Rolle, wobei sehr grosse Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten bestehen. Nicht immer die teuersten (neuen) Medikamente sind die besten, auch wenn uns diese Namen aufgrund der omnipräsenten Werbung geläufig geworden sind.

Speziell in der gynäkologischen Infektiologie kommt erschwerend dazu, dass gerade punkto Vermeidens von schwerwiegenden Komplikationen (Sterilität, chronische Schmerzen nach ascendierendem Infekt) die Datenlage sehr mangelhaft ist. Wo wir uns aber nur schlecht auf publizierte Evidenz verlassen können, kommt es auf breite Erfahrung an. Deshalb ist es unserer Meinung nach in diesem Gebiet besonders wichtig, auf verbindliche Richtlinien zurückgreifen zu können. Im vorliegenden Artikel kommen insbesondere die Antibiotikarichtlinien des Universitätsspitals Zürich von 2011 zur Geltung, welche sich in der Regel auf die aktuellen Empfehlungen der CDC und der ACOG stützen.

TAB. 2 Therapie der asymptomatischen Zervicitis		
Erregernachweis	1. Wahl	2. Wahl
N. gonorrhoeae	Cefixim 1x400mg p.o. (Einmaldosis)	Ceftriaxon 250mg i.m. (Einmaldosis)
Chlamydia trachomatis	Azithromycin 1x1g p.o. (Einmaldosis)	Doxycyclin 2x100 mg p.o. x 7d

TAB. 3 Therapie der Bakteriellen Vaginose		
	1. Wahl	2. Wahl
Keine SS	Metronidazol Tbl. 2x500 mg p.o. für 7d oder Metronidazol Tbl. 2g p.o. am 1. und 3. Tag	Metronidazol Tbl. 2x500 mg p.o. x 7d oder Dequalinium chlorid Vagtabl. à 10mg für 6 d oder Clindamycin V 2% Appl. à 5g vaginal über 7d
SS	Clindamycin Kps. 2x300 mg p.o. x 7d	Metronidazol Tbl. 2x500 mg p.o. x 7d

Asymptomatische Zervicitis

Immer wieder stellt sich die Frage, ob die Behandlung einer asymptomatischen Chlamydienzervicitis das Risiko einer Sterilität vermindern kann. In dieser Hoffnung hat Grossbritannien seit 2003 ein opportunistisches Screeningprogramm für Männer und Frauen unter 25 Jahren eingerichtet. Die vor einem Jahr publizierte randomisiert geführte POPI (Prevention of Pelvic Infection) Studie zeigt jedoch, dass der Nutzen eines solchen Screenings wohl überschätzt wurde (1). Durch das Screening konnten die PID-Episoden nicht signifikant gesenkt werden und die meisten PID-Fälle waren bei Frauen mit initial negativem Chlamydien-Abstrich zu verzeichnen (79%; 30/38).

Die Autoren vermuten, dass ein häufigeres, dafür gezielteres Screening bei Risikosituationen wie Partnerwechsel oder vergangener Chlamydieninfektion einem generellen Screening vorzuziehen wäre. Kritische Kommentatoren der Studie wenden jedoch ein, dass die antibiotische Therapie den Erwerb einer protektiven Immunität gegen Chlamydien verhindern könnte. Demnach sei es gar vorstellbar, dass die Behandlung die spätere Re-infektionsrate erhöhe (2). Entscheidet man sich für ein Screening, sollen insbesondere bei Risikosituationen neben den Chlamydien auch Gonokokken gesucht (NAAT Gensonde) werden (Tab. 2).

Zur Vermeidung einer Übertragung auf den Partner muss auch nach einer Single-Dose Therapie während 7 Tagen auf Geschlechtsverkehr verzichtet werden.

Bakterielle Vaginose (Aminkolpitis)

Bei der bakteriellen Vaginose liegt keine spezifische Infektion vor, sondern eine Störung der Homöostase. Weil betroffene Frauen ein höheres Risiko für andere sexuell übertragene Krankheiten (incl. Chlamydien, HIV und Herpes) haben, wird vor einem operativen Eingriff im Genitaltrakt (z. B. Kürettage, Hysterektomie) zur Prophylaxe einer aufsteigenden Infektion eine Therapie der Bakteriellen Vaginose empfohlen. In der Schwangerschaft ist das Risiko erhöht für einen vorzeitigen Blasensprung, eine Chorioamnionitis, Frühgeburten und Wundinfektionen nach Sektio. Deshalb wird auch in der Schwangerschaft eine Therapie empfohlen. In allen anderen Situationen genügt eine Therapie bei Symptomen (Tab. 3).

Drei Studien zeigen eine Zunahme der Adverse Events (low birth weight, neonatale Infektionen) bei Neugeborenen nach einer Therapie mit intravaginalem Clindamycin zwischen 16 und 32 SSW, deswegen sollte diese Applikationsart nur in der 1. Hälfte der Schwangerschaft verabreicht werden (3). Weil die Clindamycin-Crème auf Ölbasis hergestellt wird, ist der Schutz von Latexkondomen während bis zu fünf Tagen nach Therapieabschluss gefährdet. Metronidazol verursacht einen Antabuseffekt. Deswegen muss bis 24h nach Therapieabschluss auf Alkohol verzichtet werden. Eine Partnertherapie ist bei der Bakteriellen Vaginose nicht nötig.

Mastitis non puerperalis

1. Wahl: Clindamycin 4x300 mg p.o. oder i/v, Körpergewicht>70 kg; Clindamycin 3x600 mg p.o. oder i/v
2. Wahl: Amoxicillin/Clavulansäure 2x1g p.o. oder 3x1.2 g i/v

Prophylaktische Antibiose

Zur Prophylaxe von postoperativen Wundinfektionen können perioperativ Antibiotika eingesetzt werden. Wir verstehen unter „surgical site infections“ Infektionen in Zusammenhang mit einem opera-

TAB. 4 Indikationen für perioperative Antibiotika-Prophylaxe	
Hysterektomie, Urogynäkologie	Ja (A)
Laparoskopie (diagn., therap., Sterilisation, excl. Hysterektomie)	Nein (A)
Laparotomie	Nein (C)
Hysteroskopie (diagn., therap. Endometriumablation)	Nein (B)
Kürettage in der Frühschwangerschaft	Doxycyclin 100 mg p.o. 1h präoperativ, 200 mg postoperativ (A)

nach: ACOG, 2009

TAB. 5 Empfehlungen zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe		
	1. Wahl	Bei Allergie ⁸
Ohne Darmbeteiligung	Cefazolin 1–2 g i.v. (single shot) ⁹	Clindamycin 600 mg i.v. oder Metronidazol 500 mg i.v. plus Gentamycin 1.5 mg/kgKG i.v. oder Ciprofloxacin 400 mg i.v.
Mit Darmbeteiligung	Cefazolin 1–2g i.v. (single shot) plus Metronidazol 500 mg i.v. (single shot)	

tiven Eingriff, die im oder nahe dem Operationsgebiet liegen und innerhalb 30 Tagen nach einem operativen Eingriff auftreten (Fremdmaterial: 1 Jahr). Die Infektionsquelle ist am häufigsten endogen: Hautkeime bei einer Laparoskopie oder vaginale aerobe gram-positive Kokken oder Darmbakterien (Anaerobier, gram-negative Aerobier).

Auch konservative Massnahmen können zu einer Minimierung postoperativer Infekte beitragen. So soll intraoperativ darauf geachtet werden, dass das Wundgebiet nicht austrocknet. Druck und Zug auf das Gewebe erfolgen mit Vorteil möglichst moderat. Auch eine effiziente Hämostase, die Entfernung von nekrotischem Material, Verschluss von Totraum, ausgiebiges Spülen mit NaCl sowie die Verwendung von feinem, monofilem Nahtmaterial und ein spannungsloser Wundverschluss senken das Risiko (4).

Tabelle 4 fasst die Empfehlungen der ACOG von 2009 zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe vor gynäkologischen Eingriffen zusammen.

Zur prophylaktischen Antibiose bei Laparoskopischen Hysterektomien gibt es keine Studien. Analog der offenen Hysterektomien und aufgrund des eröffneten kontaminierten unteren Genitaltraktes kann aber davon ausgegangen werden, dass eine solche Prophylaxe sinnvoll ist. Für die Laparoskopie ohne Eröffnung der Vagina zeigt eine placebokontrollierte randomisierte Studie keinen Benefit (5). Bei der Hysteroskopie sind perioperative Infekte im Allgemeinen sehr selten. So zeigte eine prospektiv geführte Studie bei 2116 Eingriffen (incl 782 Myomresektionen, 422 Polypen, 623 Endometriumresektionen, 90 Septumresektionen, 199 Synechiolysen) ohne Antibiotikagabe eine Endometritis-Rate von bloss 0.85% (6). Anders liegt die Datenlage bei der Abortkürettage/Abortio. Eine Metaanalyse von 11 placebo-kontrollierten Studien fand für diesen Eingriff mit Prophylaxe eine Risikoreduktion von 42% für postoperative ascendierende Infektionen (7).

Um einen optimalen Serumspiegel zu erreichen, sollte die perioperative Prophylaxe 30–60 min. vor Schnitt parenteral verabreicht werden (Ausnahme: Abortkürettage/Abruptio, cf Tabelle 4). Die Endokarditisprophylaxe soll gemäss Ausweis erfolgen, wobei nach einer perioperativen Gabe von Cefazolin oder Cefuroxim keine weitere Endokarditisprophylaxe mehr nötig ist (Tab. 5).

Nach 1–2 Halbwertszeiten soll die Prophylaxe bei andauernder Operation wiederholt werden. Dies ist bei Cefazolin nach 3 Stunden, bei Clindamycin nach 3–6h und bei Metronidazol nach 6–8h der Fall. Weil naturgemäss der Antibiotikaspiegel nach einem grossen Blutverlust sinkt, empfiehlt sich eine Wiederholung der Antibiose zudem ab einem geschätzten Blutverlust von 1500 ml. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen einer Antibiotikaprophylaxe, welche nach dem Eingriff aufhört, und einer Therapie zur Behandlung von Symptomen. Die empirische Verlängerung der Prophylaxe über die Operationszeit hinaus ist nicht sinnvoll, da ein Nutzen nicht belegt ist, jedoch Resistenzentwicklungen induziert werden können (10).

Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta

Oberärztin Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Indikation und Präparatwahl müssen einerseits in jedem Einzelfall abgewogen werden.
- ◆ Andererseits bringt aber jede Antibiotikatherapie Implikationen mit sich, die über die einzelne Episode hinausreichen.
- ◆ Als Ärztinnen von heute sollten wir auch an unsere Patientinnen von morgen denken.

Mots clés

- ◆ L'indication et le choix du produit doivent être posés dans chaque cas précis.
- ◆ D'autre part, chaque traitement antibiotique a des implications qui se prolongent au-delà de l'épisode en cause.
- ◆ En tant que médecins d'aujourd'hui, nous devrions penser à nos patientes de demain.

Literatur:

1. 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:c.1642.
2. 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.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010;59(No.RR-12):1-110.
4. ACOG Practice Bulletin Nr 104; *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-9.
5. Kocak I, Ustun C, Emre B, Uzel A. Antibiotics prophylaxis in laparoscopy. *Ceska Gynekol* 2005;70:269-72.
6. Agostini A, Cravello L, Shojai R, et al. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;77(4):766-8.
7. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884-90.
8. bei bekannter Penicillinallergie kommt es nach einer Gabe von Cephalosporinen in ca. 1% zu Kreuzreaktionen. Auf eine solche Gabe soll verzichtet werden nach anaphylaktischer Reaktion auf Penicillin.
9. Nach den Richtlinien der ACOG wird Cefazolin ab einem BMI von 35 oder 100kgKG höher dosiert.
10. ACOG Practice Bulletin Nr 104; *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-9.