

Neue Freiheit - neue Erreger ESBL Zystitis in einem MSM unter PrEP

Sven Schellberg

Novopraxis Berlin GbR, Mohrenstraße 6, 10117 Berlin

- PW 139 -



Die medikamentöse HIV-Präexpositionsprophylaxe mit TDF/FTC ist als neues Präventionsinstrument in der Realität der deutschen Gesundheitsversorgung angekommen. Günstige, legale Bezugsmöglichkeiten, die Veröffentlichung von Leitlinien und die Diskussion um die Erstattung der PrEP durch die GKV sowie fallende HIV-Infektionsraten in Modellprojekten sorgen für eine deutlich steigende Akzeptanz der PrEP gerade unter Männern, die Sex mit Männern haben.

Während die Diskussion um die Auswirkungen der PrEP zunächst auf eine Reduktion auch anderer STI durch vermehrte Testung hinwies, zeigen neuere Daten und auch die klinische Realität eine deutlich Zunahme anderer Infektionen, wie Chlamydien, Gonokokken, Mykoplasmen oder die Syphilis. Eine verringerte Bereitschaft und auch ein hoher sozialer Druck innerhalb der Gruppe der MSM, auf Kondome zu verzichten, leisten hier sicher einen wesentlichen Beitrag.

Zystitiden zählen bei jungen Männern aus anatomischen Gründen im Gegensatz zu Frauen eher zu den seltenen Erkrankungen. Die Infektion mit Fäkalkeimen durch ungeschützten insertiven Analverkehr zählt jedoch zu den mit gewisser Regelmäßigkeit beschriebenen Krankheitsbildern.

Wir beschreiben den eher ungewöhnlichen Fall und klinischen Verlauf eines jungen, sexuell aktiven MSM unter HIV-PrEP bei dem es zu einer Zystitis mit ESBL-produzierenden *E.coli* in Kombination mit einer Gonokokken-Urethritis gekommen ist. Der ungewöhnliche Verlauf und die Tatsache der schwierigen Diagnostik und Therapie durch mehrere involvierte Behandler unterstreichen die Notwendigkeit einer ärztlich überwachten PrEP durch erfahrene HIV-Behandler.

Der verminderte Gebrauch von Kondomen unter MSM unter HIV-PrEP erweitert das Spektrum möglicher Infektionen mit STI auch um bisher eher selten anzutreffende Erreger mit z.T. schwieriger Resistenzlage. Regelmäßiges Screening und das Bewußtsein für sexuelle Praktiken und mögliche Übertragungswege sind notwendig, um komplexe Krankheitsverläufe zu verhindern und die positiven Präventionsaspekte der HIV-PrEP nicht zu gefährden

Hintergrund

Zystitiden zählen zusammen mit Infektionen der Atemwege zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten. Zystitiden zählen bei weiblichen Patienten aus anatomischen Gründen zu den sehr häufigen und auch rezidivierenden Infektionen. (1,2) Häufig stehen diese im Zusammenhang mit Sexualkontakten, entsprechend findet sich häufig ein coliformes Erregerspektrum, daß leitliniengerecht einfach antibiotisch zu therapieren ist, häufig durch einen Einmaltherapie z.B. mit Fosfomycin. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung wird bei typischer Symptomatik nach geltender Leitlinie häufig auf jede unspezifische („Urinstix“) und spezifische „Kultur“() Diagnostik verzichtet und „ex juvantibus“ therapiert (3)

Bei Männern sind Zystitiden extrem selten. Häufig führen erst andere prädisponierende Faktoren, wie Erkrankungen der Prostata oder das Tragen eines Dauerkatheters zu Infektionen der Blase. Im Erregerspektrum finden sich häufig typische „Hautkeime“.

Bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) kommt es gelegentlich zu bakteriellen Zystitiden. (4) Grund hierfür ist häufig ungeschützter insertiver Analverkehr, bei dem es zur mechanischen Verbringung von Darmerregern in den Urogenitaltrakt kommt.

Die Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) führt durch den häufigen Verzicht auf die Benutzung von Kondomen zu einem deutlichen Anstieg sexuell übertragbarer Erkrankungen bei MSM, die PrEP verwenden (5).

Die enzymatische Inaktivierung von Betalactam-Antibiotika durch β -Laktamasen ist einer der am weitesten verbreiteten Resistenzmechanismen von Bakterien. (6) Aufgrund eines breiten Einsatzes entsprechender Antibiotika besteht ein hoher Selektionsdruck. Evolutionär sind β -Laktamasen bei Bakterien daher weit verbreitet. Extended Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) gehören zu den Serin- β -Laktamasen und bedingen eine hohe Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine. ESBL produzierende Keime tauchen häufig in klinischen Situationen bei multimorbiden Patienten auf und gelten daher als „Problemkeime“

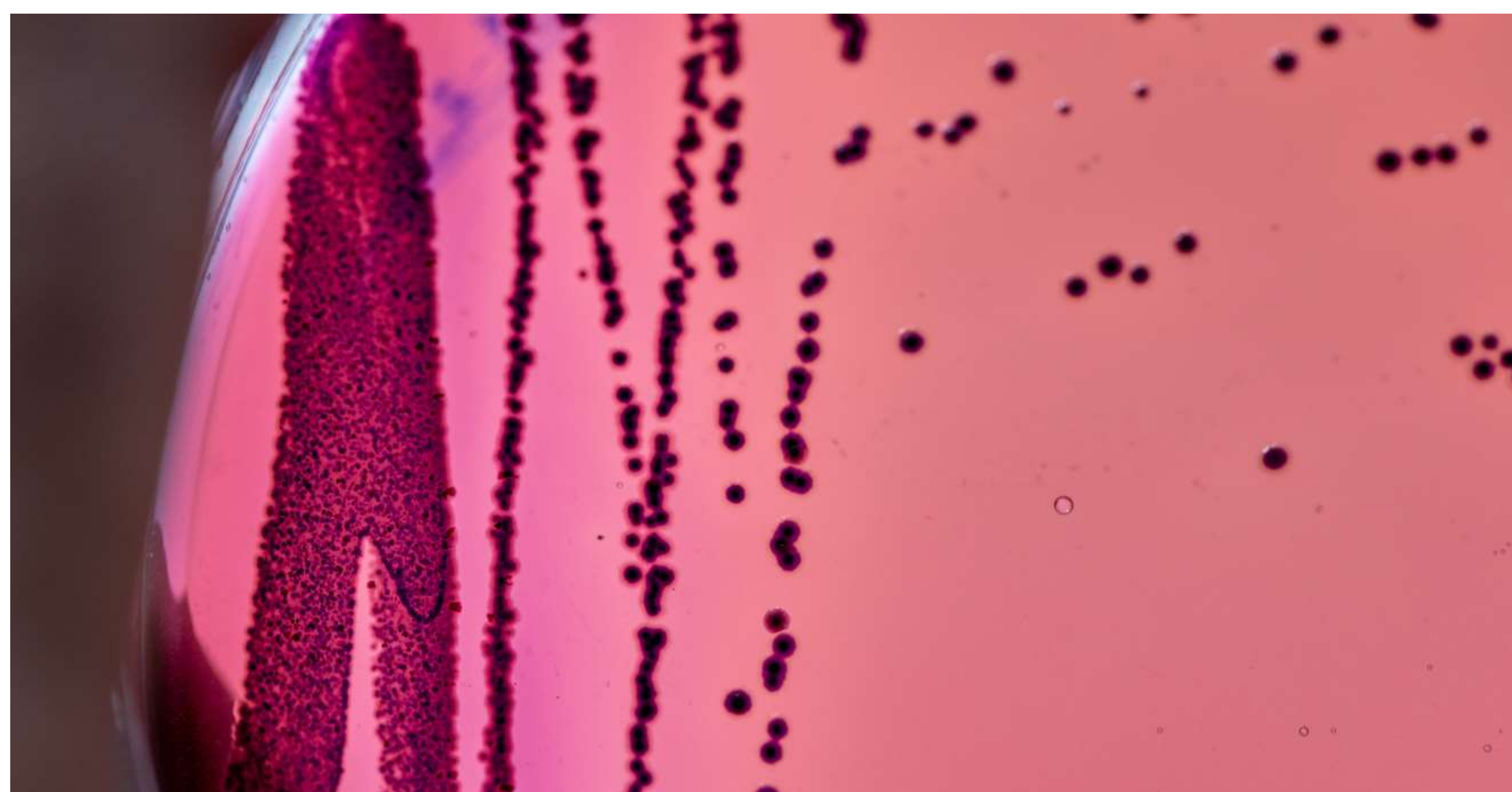


Abbildung 1: E.coli in Kulturmedium – Adobe Stock Medium (lizenziert)

Fallbeschreibung

Wir beschreiben hier den Fall eines bei Diagnose 32-jährigen MSM unter HIV-Präexpositionsprophylaxe. Die Vorstellung bei uns erfolgte bei Residualsymptomen einer sexuell erworbenen Urethritis, die leitliniengerecht mit Ceftriaxon 1.0 g i.V. und 1.5 g Azithromycin einmalig oral behandelt wurde. Hierunter beschrieb der Patient zwar eine rasche Verminderung des urethralen Ausflusses, es verblieben aber urethrale Sensationen mit einer auffälligen Pollakisurie, die auch nach weiterem Zuwarten nicht verschwand.

In der initialen Urindiagnostik fand sich ein positiver Befund von Leukozyten, Nitrit und einigen Erythrozyten im Urin, so daß sich klinisch das Bild einer unteren Harnwegsinfektion bestätigte. Da die o.g. antibiotische Therapie offenbar keinen befriedigenden Effekt auf die zystitischen Beschwerden des Patienten hatte, entschlossen wir uns zur Durchführung einer Urinkultur, bei der sich eine deutliche Bakteriurie >1 Mio KBE und die Diagnose einer Infektion mit ESBL-bildenden *E.coli* zeigte.

Im Antibiogramm ergab sich eine breite Erregerresistenz.

Aufgrund der aktuellen Diskussion rund um das Risiko-Nutzenverhältnis von Fluorchinolonen war der Patient nicht bereit, das eigentlich sensible Ciprofloxacin einzunehmen, Imipenem oder Meropenem kommen im ambulanten Setting zu Therapie nur bedingt in Frage und für Nitrofurantoin und Fosfomycin besteht lediglich eine Zulassung zur Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau.

Mikrobiologischer Befund	Antibiogramm	Keim
Material: Urin (Nativ) vom: 18.12.2018 15:02	Ampicillin	R
	Amoxicillin	R
Anforderung	Amoxi.+Clavulan	R
Erreger und Resistenz	Ampi.+Sulbact.	R
Ergebnis	Piperacillin	R
	Pip.+Tazobact.	R
Keimzahl	Cefaclor	R
	Cefalexin	R
Hemmstoffe im Urin	Cefuroxim	R
	negativ	
	Cefuroxim-Axetil	R
Kultur	Cefotaxim	R
1. <i>Escherichia coli</i>	Ceftriaxon	R
Erreger mit einer Extended-Spectrum β -Laktamase (ESBL) nachgewiesen.	Cefixim	R
	Ceftazidim	R
	Cefepim	R
	Gentamicin	R
	Trimethoprim	R
	Trimeth.+Sulfameth.	R
	Ciprofloxacin	S
	Nitrofurantoin	S
	Imipenem	S
	Meropenem	S
	Fosfomycin	S
	ESBL-Testung	R

In der Literatur finden sich nur wenige und zumeist lokal begrenzte (Iran, Türkei, Indien, Äthiopien) Berichte zur Anwendung von Fosfomycin bei ESBL-induzierten Harnwegsinfektionen (7,8,9). Berichte von Männern beziehen sich hier zumeist auf therapieresistente Prostatitiden. Die übliche, leitliniengerechte Einmaltherapie wird jedoch von keiner der Literaturstellen beschrieben oder empfohlen.

Nach entsprechender Aufklärung über den off-label-Charakter der Behandlung als individuellen Heilversuch therapierten wir den Patienten dreimalig mit 3g Fosfomycin jeweils mit einer Pause von 48 h zwischen den Behandlungen. Hierunter kam es rasch zu einem Sistieren der Beschwerden, eine Kontrolle, 10 Tage nach Ende der Therapie zeigte einen sterilen Urinbefund. Zu einem Rezidiv kam es nicht.

Interessant im weiteren Verlauf war das Auftreten einer ähnlichen Symptomatik, ebenfalls mit ESBL-bildendem *E.coli* Nachweis bei zwei weiteren Patienten. Es gelang uns durch ausführliche Anamneseerhebung zu eruieren, daß alle Patienten wenige Wochen zuvor eine Reise nach Paris zu den dort stattfindenden „Gay Games“ durchgeführt hatten. In einem von schwulen Männern frequentierten Saunabad sei es an einem Abend zu einem Event gekommen, bei dem die „Herausforderung“ war, mit möglichst vielen Partnern von möglichst vielen Kontinenten ungeschützten Verkehr zu haben – es steht zu vermuten, daß hier der epidemiologische Zusammenhang zu suchen ist.



Abbildung: Logo der Gay Games Paris 2018

Diskussion

Der Wunsch nach ungeschütztem Analverkehr ist bei Männern, die Sex mit Männern haben einer der Hauptgründe zur Einleitung einer antiretroviralen HIV-Präexpositionsprophylaxe. Der Verzicht auf die Benutzung von Kondomen führt hier zu einem deutlichen Anstieg „klassischer“ sexuell übertragbarer Erkrankungen. Auch ein deutlicher Anstieg früherer seltener beobachteter Erreger, wie Chlamydien der Serovaren L1-L3 (Lymphogranuloma venereum) -siehe hier auch ein hier präsentiertes Poster des Autors- ist zu beobachten.

Das durch die PrEP deutlich veränderte Sexualverhalten führt wie in unserem Fall beschrieben auch zu neuen klinischen Manifestationen mit neuen Krankheitserregern, was es sowohl in der Anamnese, als auch dem empfohlenen Screening und in der Behandlung im Rahmen der PrEP erworbener anderer sexuell übertragbarer Infektionen zu bedenken gilt. ESBL-bildende *E.coli*-Stämme sind auch deshalb klinisch und epidemiologisch von Relevanz, weil sie zwar beim gesunden Träger durchaus asymptomatisch verlaufen können, im Falle von Hospitalisierungen oder reduzierter Immunfunktion aber durchaus problematisch werden können.

Eine entsprechende Aufklärung der Patienten erscheint unserer Ansicht nach ebenso angezeigt, wie auch die Berücksichtigung ungewöhnlicher Krankheitsbilder in der Diagnostik und Therapie zunächst als typische STD erscheinender Verläufe.

Referenzen

- Betsy Foxman: Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. Infect Dis Clin North Am. 2014 Mar;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003. Epub 2013 Dec 8.
- McLellan LK et al.: Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016 Nov; 22(11): 946-957.
- Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017 AWMF-Register-Nr. 043/044 Aktualisierung 04/2017, Version 1.1-2
- Barnes RC, Daifuku R, Roddy RE, Stamm WE: Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. Lancet. 1986 Jan 25;1(8474):171-3.
- Jansen K, Steffen G, Ziesenis AK, Bremer V, Tiemann C, MSM Screening Study study group: Influence of HIV and PrEP Use on High STI Prevalences in MSM in Germany, 2018. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2019, Seattle, WA, USA – Poster 850
- W. Witte W, Mielke M (Robert Koch-Institut, Berlin): β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003 46:881-890 DOI 10.1007/s00103-003-0693-3
- Zhanel GG1, Zhanel MA1, Karlowsky JA1 Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant Escherichia coli. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018 Jan 30;2018:1404813. doi: 10.1155/2018/1404813. eCollection 2018
- Bader MS et al.: An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med. 2017 Mar;129(2):242-258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055. Epub 2016 Oct 21.
- Stapleton PJ et al.: Antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005-2014. Ir J Med Sci. 2017 Aug;186(3):733-741. doi: 10.1007/s11845-016-1538-z. Epub 2017 Jan 4.



Korrespondenzadresse:
Dr.med.Sven Schellberg
NOVOPRAXIS Berlin
Mohrenstraße 6
10117 Berlin
schellberg@novopraxis.berlin