

Dokumenttyp Riktlinje	Ansvarig verksamhet Hudsjukvården	Version 1	Antal sidor 45
Dokumentägare Hans-Ulrik Stark Medicinskt ansvarig	Fastställare Lena Larsson Verksamhetschef	Giltig fr.o.m. 2019-06-14	Giltig t.o.m. 2021-06-13

Sexuellt överförbara infektioner

Gäller för: Hälso- och sjukvård

Innehållsförteckning

Inledning.....	4
Lathund över de vanligaste infektionerna.....	5
Klamydia.....	5
Mycoplasma genitalium.....	5
Gonorré.....	5
Kondylom.....	6
Herpes.....	6
Syfilis.....	6
Hiv.....	6
Genital klamydiainfektion inklusive lymfogranuloma venereum (LGV).....	7
Bakgrund och klinik.....	7
Diagnostik.....	7
Behandling.....	8
Vid komplicerad infektion.....	9
Uppföljning.....	9
Anmälan och smittspårning.....	9
Lymfogranuloma venereum.....	10
Klinik.....	10
Diagnostik.....	10
Behandling.....	10
Uppföljning.....	10
Anmälan och smittspårning.....	10
Mycoplasma genitalium.....	11
Bakgrund och klinik.....	11
Diagnostik.....	11
Provtagning.....	12
Behandling och resistens.....	12
Uppföljning.....	14
Anmälan och smittspårning.....	14
Genital herpes.....	15
Bakgrund och klinik.....	15

Diagnostik.....	15
Behandling.....	16
Indikation för behandling	16
Uppföljning.....	17
Genital papillomvirusinfektion (GPVI)	18
Bakgrund och klinik	18
Kondylom hos barn	18
Diagnostik.....	18
Behandling.....	19
Ospecifik uretrit och ospecifik cervicit	20
Bakgrund och klinik	20
Diagnostik.....	21
Behandling.....	22
Uppföljning.....	22
Vid kvarvarande symtom efter 3 veckor	22
Behandling av persisterande eller återkommande ospecifik uretrit/cervicit.....	22
Trichomonas vaginalis	24
Bakgrund och klinik	24
Diagnostik.....	24
Behandling.....	24
Uppföljning.....	25
Anmälan och smittspårning.....	25
Ulcus molle	26
Bakgrund och klinik	26
Diagnostik.....	26
Behandling.....	26
Uppföljning.....	26
Anmälan och smittspårning.....	27
Gonorré	28
Bakgrund	28
Klinik	28
Diagnostik.....	28
Resistensproblematik	30
Behandling.....	30
Anmälan, smittspårning och övrig handläggning	32
Kontroll efter behandling	32
Syfilis.....	33
Bakgrund och klinik	33
Diagnostik.....	34
Behandling.....	35
Uppföljning.....	36

Anmälan och smittspårning.....	37
Syfilis och hiv-infektion.....	37
Gravida med positiv syfilisserologi - praktisk handläggning.....	37
Handläggning av positivt HIV-svar.....	41
Provtagning	41
Svar.....	41
Kontaktlista	41
Akutpreventivmedel.....	42
Akut-p-piller inom 72 timmar.....	42
Provtagning, kvinna med symptom.....	44
Provtagning/undersökning män, symptom på uretrit.....	45

Inledning

De aktuella riktlinjerna baseras till fullo på de nationella riktlinjer som föreligger gällande handläggande av STI. Riktlinjerna gäller behandling av klamydia, gonorré, Mycoplasma genitalium, ospecifika uretriter/cerviciter, HPV-infektioner, herpesinfektioner samt syfilis. Till detta följer lokala anpassade riktlinjer gällande Mycoplasma genitalium. Vidare föreligger de lokala PM som gäller för Värmland avseende praktiskt handläggande av exempelvis handläggning av positivt HIV-svar etc. Var god se innehållsförteckning.

Dessa riktlinjer finns bara i en uppdaterad nätutgåva. Om riktlinjer skrivs ut för att användas på arbetsplats ansvarar den som skriver ut riktlinjerna för att korrekt riktlinjer är utskrivna. Ändringar kan komma att ske i nätutgåvan utan att de till fullo annonseras. För att vara tydlig, använd endast den information som finns på den aktuella webbplatsen. Hudkliniken och STI-ansvarig överläkare är ansvarig för revision.

2019-04-24

STI-mottagningen

.....
Hans-Ulrik Stark
Medicinskt ledningsansvarig

Lathund över de vanligaste infektionerna

Klamydia

Symptom

Mild uretrit, lätt varig flytning från portio, lättblödande portio, diffus värk. Svalg, anus oftast utan symptom.

Inkubationstid

Minst 1 vecka.

Kontrollprov

Minst 6 veckor efter behandling (PCR kan vara falskt positiv).

Anmälan

Ja.

Mycoplasma genitalium

Symptom

Som vid klamydia men ger i allmänhet oftare symptom.

Inkubationstid

Okänd.

Kontrollprov

Ja, efter sex veckor. (PCR kan vara falskt positiv vid tidigare provtagning).

Anmälan

Nej. Fast partner behandlas.

Gonorré

Symptom

Obs! Hos kvinnor 50 % utan symptom. Män oftast symptom, varig flytning från uretra, cervix. Ömhet vid bimanuell palpation. Obs! Anus + svalg ofta asymptomatiska.

Inkubationstid

Oftast cirka 10 dagar till symptom.

Kontrollprov

1 vecka, ny odling + klamydia/MG samt efter fyra veckor. Remittera till STI-mottagning.

Anmälan

Ja.

Kondylom

Symptom

Allt från synlig till ömhet, sprickbildningar, samlagssmärta.

Inkubationstid

Minst 1 månad. Övre gräns osäker, **ge inget tydligt besked.**

Kontrollprov

Eventuellt px, cytologiprov. Om förändringar på portio vanligtvis remiss till KK.

Anmälan

Nej.

Herpes

Symptom

Primärsjuknande: ömhet, smärtor, sår, svullna lymfkörtlar, svårighet att kissa, lätt feber, sjukdomskänsla, huvudvärk. Recidiv: i allmänhet sår, ömhet.

Inkubationstid

5–7 dagar.

Kontrollprov

Nej (provtagning och behandling sker vid första besök).

Anmälan

Nej.

Syfilis

Symptom

Primär: oömt, fibrinbelagt sår (hård schanker) + lymfkörtlar. Låker spontant. Sekundär: blandad bild av diffust exantem, håravfall, psoriasiform bild. Symptom från CNS, lever, njurar, förstörade lymfkörtlar.

Inkubationstid

Cirka 3 veckor till primärsår, serologin positiv cirka 2 veckor efter primärsår. Vid misstanke om exposition, kontroll serologi 4 månader.

Kontrollprov

Se STI-riktlinjer. Remiss till STI-mottagningen alternativt infektionsmottagningen.

Anmälan

Ja.

Hiv

Symptom

Diffus sjukdomskänsla, influensalik, ofta oro.

Inkubationstid

Minst 3 veckor, upp till 2 månader innan serologi blir positiv. Riktlinje i dag 3 månader.

Kontrollprov

Omfattande, följs av infektionskliniken.

Anmälan

Ja.

Genital klamydiainfektion inklusive lymfogranuloma venereum (LGV)

Bakgrund och klinik

Chlamydiafamiljen består av elva bakteriearter varav tre kan ge sjukdom hos människa. En av dessa arter är *Chlamydia trachomatis* som kan indelas i *ompA*-genotyper. En grupp av dessa (genotyp A-C) är orsaken till trakom. En annan grupp (genotyp Ba och D-K) orsakar den sexuellt överförda infektion som allmänt kallas klamydia och en sista grupp (L1–L3) är orsaken till den sexuellt överförda, men ovanliga sjukdomen lymfogranuloma venereum (LGV). LGV berörs i slutet av detta dokument.

Klamydia är den dominerande orsaken till uretrit samt cervicit och salpingit. Även tysta salpingiter kan ge tubarfaktorinfertilitet och klamydia anses vara den vanligaste orsaken till denna. Infertilitet hos män förekommer sannolikt. Klamydia är den vanligaste sexuellt överförda bakteriella infektionen i de flesta länder. Sedan 2010 ligger antalet rapporterade fall i Sverige på en platå med drygt 35 000 fall per år. Av de infekterade är 90 procent mellan 15 och 30 år gamla med en medianålder på 24 år för män och 22 år för kvinnor. Könsfördelningen är (genomgående sedan 1995) cirka 57 procent kvinnor och 43 procent män. Smittsamheten vid klamydia är sannolikt stor, men är avhängig av mängden bakterier (bacterial load) som är mycket varierande. Några säkra data finns inte och smittrisker vid ett enstaka vaginalt/analt samlag varierar sannolikt från enstaka procent till mycket hög. Spontan utläkning av infektionen förekommer.

Minst hälften av smittade män och kvinnor upplever inga besvär alls. Uretritbesvären hos män yttrar sig som en oftast genomskinlig flytning från urinröret och en måttlig ibland periodiskt återkommande sveda vid miktion. Män kan få epididymit som yttrar sig som ensidig bitestikelsvullnad med lokal ömhet. Hos kvinnor är de vanligaste symtomen förändrad flytning (som regel orsakad av den i nästan i hälften av klamydiafallen samtida bakteriella vaginosen), mellan- eller samlagsblödningar och miktionsveda. Vid endometrit och salpingit finns nedre buksmärtor som dock kan vara mycket måttliga.

Konjunktivit p.g.a. passiv överföring till ögon från genitalia börjar oftast ensidigt. Påvisad klamydia i svalg är ovanlig och dess relevans är oklar. Klamydiainfektion i ändtarm är vanligt förekommande framför allt hos kvinnor och hos män som har sex med män (MSM). Den är oftast asymtomatisk, men kan ge proktsymtom. Det finns indikationer på att klamydia analt inte alltid behöver föregås av analsex. Studier utförda på kvinnor som har sökt på STD/STI-mottagningar har visat att 5–19 procent av kvinnor med klamydia som uppgivit att de inte har haft analsex kan ha klamydia enbart rektalt. Autoinokulation är en tänkbar orsak, men förklarar inte alla fall. Hypotetiskt med stöd från djurstudier har framförts att klamydia i svalg kan förflyttas gastrointestinallyt till tjocktarm och ändtarm. Reaktiv artrit förekommer i sällsynta fall och en klamydia kan vara en utlösande faktor för kroniska besvär hos genetiskt predisponerade individer (oftast HLA B27-positiva).

Diagnostik

Indikation för testning

Frikostig testning bör ske av alla som haft oskyddade samlag med ny partner det senaste året och av dem med symtom beskrivna ovan. På STD/STI-mottagningar, bland abortsökande, förstagsgravida och gravida med ny partner under det senaste året erbjuds alla provtagning. På ungdomsmottagningar erbjuds provtagning frikostigt. Alla som önskar provtagning bör få detta.

Provtagning män

Urinprov (första portionen på max 10 ml med blåsinkubationstid på helst en timme). Hos MSM när fellatio förekommit kan svalgprov tas* (provtagningspinnen förs mot bakre svalgväggen och tonsilloger helst upprepat) och beroende på sexualpraktik även prov rektalt. Vid rektala symtom eller annan klinisk indikation bör detta prov tas via proktoskop.

* De studier som har gjorts har visat på låg förekomst av svalgklamydia och i de flesta fall har dessa personer även haft anogenital klamydia. Betydelsen av klamydia i svalget annat än som möjlig smittkälla anogenitalt är oklar. (Carré *et al* Acta Derm Venereol 2008;88:187-8, Kent *et al* Clin Infect Dis 2005;41:67-74)

Provtagning kvinnor

Cervixprov (endocervix) gärna med prov även från slidvägg. Slidprov (taget av patienten själv) har likvärdig säkerhet (sensitivitet) (>95 %) och bör göras vid screening. Urinprov har otillräckligt hög sensitivitet och kombinationen slidprov och urinprov är inte mer sensitiv än slidprov ensamt. Kvinnor med symtom bör alltid undersökas gynekologiskt och prov tas för mikroskopi. Hos kvinnor där enbart oskyddad fellatio förekommit kan svalgprov övervägas*. Senare studier har visat att det är rimligt och försvarbart att vara frikostig med provtagning rektalt även där inte oskyddat analsex förekommit.

I praktiken kan man förvänta sig ett positivt prov tidigast en vecka efter smittotillfälle.

Laborierediagnostik

Som kliniskt verksam bör man ha god kännedom om vilken specifik teknik som används på laboratoriet. Odling på levande celler används inte längre rutinmässigt. Nukleinsyreförstärkningsmetoder (NAAT) är nu helt förhärskande. Testsystemen har inbyggd inhibitionskontroll och är starkt automatiserade. Specificiteten är i det närmaste 100 procent. En mutation i en *C. trachomatis*-stam som sannolikt inträffade cirka 2001 i Sverige påvisade brister i detektionsmetoder och minst 15 000 oupptäckta fall kunde senare konstateras ha denna muterade klamydiabakterie. Nuvarande metoder använder därför minst två målfragment för att säkerställa diagnostiken.

Vid misstänkta sexuella övergrepp bör den som drabbats och misstänkt gärningsman testas. Genotypning är möjlig. Om negativt provresultat vid första undersökningen bör nytt prov tas efter cirka 2 veckor. Vid positivt resultat vid endera tillfället hos förövaren och målsägare bör bakteriestammarna jämföras. För provtagning är det viktigt med en sammanhållen utredning av en medicinskt ansvarig vårdgivare. Vid utredning bör Mikrobiologiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset i Uppsala, tel. 018-611 39 16 kontaktas.

Behandling

Indikation för behandling

Antibiotikaresistensutveckling av klamydia förekommer i praktiken inte. Aktuella sexualpartner där flera oskyddade sexuella kontakter skett med klamydiainficerad person bör alltid behandlas efter provtagning utan inväntande av provsvar. Avvaktas med behandling av partner finns stor risk för nedsatt följsamhet. Ett negativt provsvar utesluter inte heller klamydiainfektion. Övriga partner behandlas beroende på klinisk bild och provresultat.

Vid okomplicerad infektion

Tablett doxycyklin 100 mg 2 x 1 första dagen och 100 mg x 1 dagligen i ytterligare 8 dagar alternativt doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka*.

Vid stark UV-exposition kan lymecyklin 300 mg x 2 i 10 dagar ges. Azitromycin i dos 500 mg första dagen och 250 mg i ytterligare 4 dagar har likvärdig effekt som tetracyclinpreparat mot urogenital klamydia men sämre effekt vid rektal klamydia. Azitromycin (och i synnerhet givet som 1g i engångsdos) bör undvikas pga risk för antibiotika(makrolid)-resistensutveckling mot den vanligt förekommande *Mycoplasma genitalium*-infektionen.

Vid konjunktivit

Nyfödda

Erytromycin 50 mg/kg/dag peroralt 1 x 4 i 14 dagar.

Vuxna

Doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka.

* I övriga Europa och i Nordamerika rekommenderas i guidelines doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka. Flera svenska studier har dock visat att 10-tablettsbehandlingen är effektiv. (Ripa *et al* Acta Derm Venereol 1978;58:175-9, Jeskanen *et al* Scand J Infect Dis Suppl 1989;60:62-5 och Falk *et al* Sex Transm Dis 2003;30:205-10)

Där inte *M. genitalium* kan uteslutas kan förlängd kur med azitromycin 500 mg första dagen och 250 mg följande 4 dagar övervägas.

Vid graviditet

Doxycyklin enligt ovan t.o.m. graviditetsvecka 14 och azitromycin 1,5 g över 5 dagar enligt ovan efter graviditetsvecka 12. Alternativt kan amoxicillin 500 mg tre gånger dagligen i en vecka ges. Vid graviditet bör alltid behandlingskontroll göras.

Vid komplicerad infektion

Salpingit – pelvic inflammatory disease

Polikliniska fall

Doxycyklin 100 mg x 2 i två veckor. Samtidig behandling med metronidazol 400 mg x 2 i 10 dagar bör övervägas. Vid misstanke om gonorré ges också ceftriaxon 500 mg i engångsdos intramuskulärt

Man bör beakta möjligheten av annan samtidig bakteriell infektion som *M. genitalium* (nedsatt antibiotikakänslighet vanlig och då är azitromycin förstahandsval).

Epididymit

Doxycyklin 100 mg x 2 i två veckor. Vid misstanke om gonorré ges ceftriaxon 500 mg i engångsdos intramuskulärt.

Man bör också beakta möjligheten av en samtidig *M. genitalium* infektion där azitromycin är förstahandsval.

Aktuella partner utan symtom där flera sexuella kontakter förekommit med klamydiainficerad person behandlas, efter provtagning, enligt okomplicerad infektion ovan.

Uppföljning

Vid okomplicerade infektioner behövs ingen uppföljning göras med undantag för gravida kvinnor.

Det är viktigt att betona för den smittade att man kan vara smittsam i mer än en vecka efter påbörjad antibiotikakur och att man enligt smittskyddslagen inte får utsätta någon för smittrisk. Därför bör den smittade inte ha sexuellt umgänge överhuvudtaget, ens med kondom, under 10 dagar efter påbörjad antibiotikabehandling. Detta gäller förstås både patient och aktuell partner. Se nedan. Dessa förhållningsregler bör även ges skriftligt. (SmL 2004:168 och SOSFS 2005:23)

Vid sexuell övergreppsmisstanke bör förnyad provtagning göras efter 2–3 veckor om negativt primärt provresultat initialt och om inte antibiotikabehandling getts.

Komplicerade infektioner inklusive LGV (se nedan) bör följas upp med förnyad undersökning och provtagning cirka 5 veckor efter insatt behandling.

Anmälan och smittspårning

Klamydia är sedan 1988 införlivad i smittskyddslagen (SmL 2004; 168) och smittspårning bör initieras redan vid misstänkt infektion. Se även Socialstyrelsens Råd och anvisningar (SOSFS 2005:23) och Socialstyrelsens kunskapsunderlag ”Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner” (2008).

Lymfograduloma venereum

Klinik

LGV, ger vid genital infektion besvär i form av solitärt sår och svullna ibland variga lymfkörtlar med risk för fistelbildning. Inkubationstiden för att få sår eller papel varierar från 3 dagar till 6 veckor och inom 2 månader fås ofta svullnad av lymfkörtlar och abscessbildning. I västvärlden är den nästan bara förekommande bland högrisktagande män som har sex med män (MSM) och symtombilden har bland dessa inte varit lika typisk och för nästan alla fall enbart rektalt. De flesta har uttalade proktitsymtom. Det är inte ovanligt att diagnosen missas och leder till omfattande utredningar innan diagnosen har fastställts. I Sverige har sedan 2006 LGV-förekomsten ökat från enstaka importfall de första åren till 28 fall 2016.

Diagnostik

Provtagning

Prov tas med pinne på samma sätt som för "klamydia" d.v.s. fast tryck så att celler fås med. Finns sår tas prov därifrån annars från relevant lokal exempelvis urinrör och rektalslemhinna.

Laboratoriediagnostik

NAAT, men för diagnos krävs specifikt test (genotypning). Vid misstanke om LGV kontaktas Mikrobiologiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset i Uppsala tel. 018 - 611 39 16. Av både epidemiologiska och kliniska skäl, bl. a. behandling är det viktigt att få specifik diagnos och inte enbart "klamydia". Vid rektalprov för klamydia hos MSM bör man överväga möjlig LGV. Vid skälig misstanke och om analysen vid rutintestet på det lokala laboratoriet var positivt för klamydia tas två pinnprov varav det ena skickas till Uppsala för specifikt LGV test. Från vissa sjukhuslaboratorier skickas med automatik positiva rektala prover hos män till Uppsala för genotypning.

Behandling

Dessa fall ska handläggas i samråd med venereolog! Doxycyklin 100 mg x 2 i tre veckor.

Uppföljning

Komplicerade infektioner inklusive LGV bör följas upp med förnyad undersökning och provtagning cirka 5 veckor efter insatt behandling.

Anmälan och smittspårning

Som klamydia. Se ovan.

Mycoplasma genitalium

Bakgrund och klinik

Mycoplasma genitalium (*M. genitalium*) är en sexuellt överförbar bakterie.

Den är en av de minsta bakterierna som sekvenserats. Den replikerar sig långsamt och är mycket svårödlad men kan diagnosticeras med nukleinsyra-amplifieringstest (NAAT). Det är inte känt hur lång inkubationstiden är. Då *M. genitalium* växer extremt långsamt kan inkubationstiden bedömas vara längre än vid klamydia.

Bakterien saknar cellvägg och kan därför inte behandlas med β -laktamantibiotika. Resistensutveckling mot de makrolider och kinoloner som används vid behandling är ett ökande problem världen över.

Få prevalensstudier har gjorts. På svenska STI-mottagningar är *M. genitalium* ungefär lika vanlig som klamydia men nationell statistik saknas. Studier världen över visar varierande prevalens beroende på vilken population som undersöks. I yngre allmänpopulation har *M. genitalium* påvisats i 2–3 procent, cirka hälften av motsvarande klamydiaprevalens (studier i England och Australien). I högriskpopulation, till exempel kvinnor som söker för symtom på kvinnoklinik, tycks *M. genitalium* vara vanligare än klamydia. Flera studier visar en ökande prevalens.

Infektion med *M. genitalium* kan vara helt symtomfri men ger ibland uttalade symtom. Den liknar i många avseenden infektion med *Chlamydia trachomatis*. Uppåttigande infektioner förekommer men risken för komplicerade infektioner är troligen lägre än vid klamydiainfektion. I det rådande kunskapsläget är det oklart hur hög risken är att infektion med *M. genitalium* leder till infertilitet.

Symtom och fynd beror huvudsakligen på uretrit och cervicit samt tänkbara komplikationer.

Kvinnor: varig flytning, mucopurulent cervicit, sveda och klåda i urinröret, mellan- och kontaktblödning, tecken på uppåttigande infektion och långdragen buksmärta.

Män: flytning från urinröret (ofta varig), sveda och klåda i urinröret, tecken på epididymit och prostatit, balanit.

Kvinnor och män: konjunktivit, mono- och oligoartrit, proktit.

Komplikationer: *M. genitalium* kan orsaka endometrit och salpingit men sannolikt i lägre frekvens än klamydia. Flera studier har påvisat ett samband mellan tubarfaktor-infertilitet och *M. genitalium*-antikroppar.

Sporadiskt har *M. genitalium* rapporterats kliniskt vid epididymit och konjunktivit.

Differentialdiagnoser: klamydia, gonorré, ospecifik uretrit/cervicit och urinvägsinfektioner.

Diagnostik

Indikation för testning av *M. genitalium*

Enligt Läkemedelsverkets "Behandlingsrekommendation för Sexuellt Överförbara Bakteriella Infektioner" från 2015 är nuvarande kunskaper om komplikationer och prevalens är inte tillräckliga för att motivera den frikostiga provtagning som rekommenderas för klamydia.

*Vår rekommendation är att patienter med symtom som sveda och flytning om möjligt provtas för klamydia, gonorré och *M. genitalium*. Om patienten inte har uttalade symtom kan i regel provsvar inväntas och korrekt antibiotikabehandling ges. Vi tror att detta kan bidra till att minska onödig/felaktig antibiotikabehandling och bidra till att antibiotikaresistensen minskar.*

Provtagning rekommenderas:

- vid symtom och kliniska tecken på uretrit/cervicit
- vid kvarstående symtom efter klamydiabehandling om prov för *M. genitalium* inte tagits primärt

- vid bakteriell vaginos samt vid mellan- och kontaktblödning
- vid utredning av PID och epididymit
- inför invasiva ingrepp som legal abort och spiralsättning
- samt
- av partner till patient med *M. genitalium*-infektion eller uretrit/cervicit.

Frikostig provtagning rekommenderas vid långdragen buksmärta samt vid upprepade "UVI", speciellt om urinodling är negativ, vid konjunktivit, mono-och oligoartrit.

Provtagning

Prov tas om möjligt först 10–14 dagar efter misstänkt smittotillfälle på grund av den sannolikt långa inkubationstiden. Blåsinkubationstid 1–2 timmar rekommenderas (säkra data saknas). Det är viktigt med noggrann provtagning då bakterieantalet vid *M. genitalium*-infektion kan vara lågt.

Provtagning görs som vid klamydia. *Se lokala provtagningsanvisningar!*

Män: första portionen urin (≤ 10 ml).

Kvinnor: självtaget prov från slidan (vaginalsekret) i transportmedium eller i första portionen urin (≤ 10 ml). Vid gynekologisk undersökning tas prov från cervix/portio, vaginalvägg och vaginalmyrning i transportmedium eller i första portionen urin.

Sekretprover kan också tas från konjunktiva och rektalslemhinna.

Laborierediagnostik

Diagnostik utförs med NAAT som har hög sensitivitet och specificitet. För närvarande används "in-house" metoder för att påvisa *M. genitalium* och makrolidresistens (finns bara på några laboratorier i Sverige). Kommersiella test där makrolidresistens-undersökning ingår primärt finns nu att tillgå men är ännu inte införda. Dessa tester är snabba vilket är väsentligt för att minska onödig antibiotikaförskrivning.

I nuläget rekommenderas inte resistensbestämning rutinmässigt men bör utföras vid behandlingssvikt om upprepade azitromycin-kurer givits på grund av misstänkt reinfektion eller vid behandlingssvikt efter både azitromycin- och moxifloxacinbehandling. Resistensbestämning före behandling rekommenderas om patienten behandlas med läkemedel som kan interagera med azitromycin/moxifloxacin (QT-förlängning).

Resistensdiagnostik: test för diagnostik av makrolidresistens finns tillgänglig på Karolinska Universitetslaboratoriet Huddinge och vid Laborieriemedicin Region Skåne, Klinisk mikrobiologi, Lund samt vid Mikrobiologen, Universitetssjukhuset Örebro. I Örebro införs ett kommersiellt test under hösten 2017 där alla positiva prover testas för makrolidresistens primärt. Resistens mot moxifloxacin är ännu låg i Sverige men vid behov kan prover skickas till Statens Serum Institut i Köpenhamn (Dr JS Jensen) för resistensdiagnostik.

Mikroskopi

Mikroskopi av wet smear och av färgat utstryk från uretra och cervix visar ofta ökat antal PML (polymorfkärniga leukocyter)

Behandling och resistens

Makroliden azitromycin är det antibiotikum som hittills visat bäst behandlingsresultat kliniskt och i studier. Makrolidresistent *M. genitalium* (MRM) begränsar nu användandet. I Sverige finns några studier som visat en makrolid-resistens under 20 procent, betydligt högre siffror ses i studier från andra europeiska länder och från Japan och Australien. Tetracykliner i klamydiados, med cirka 30 procents utläkning, är inte effektivt som behandling av *M. genitalium*.

Resistens

Risken att utveckla resistens är hög vid behandling med azitromycin 1 g som engångsdos (10 procent) men även vid den förlängda behandlingen har resistens rapporterats.

Azitromycin 1 g som engångsdos skall undvikas som behandling av misstänkt STI.

Vid behandlingssvikt med azitromycin kan moxifloxacin ges.

Behandling

Okomplicerad infektion

*Behandlingen är inte kostnadsfri då *M. genitalium* inte lyder under smittskyddslagen.*

Rekommenderad behandling är azitromycin per os:

- azitromycin 500 mg x 1 dag 1 följt av 250 mg x 1 dag 2-5, s.k. förlängd behandling

Patienter med behandlingssvikt efter azitromycin bör remitteras till mottagning för sexuellt överförbara sjukdomar/venereologisk mottagning.

Om behandling behöver ges innan provsvar med resistensbestämning finns – ge i första hand tetracykliner som minskar "bacterial load".

Vid makrolidresistens:

- moxifloxacin per os 400 mg x 1 i 7 dagar

Observera att resistensutveckling rapporterats även vid behandling med moxifloxacin men den är ännu låg i Sverige.

Vid samtidig resistens mot azitromycin och moxifloxacin kan licenspreparatet pristinamycin förskrivas:

- T. Pyostacine® 500 mg, 1g x 4 i 10-14 dagar.

Behandling vid samtidig klamydiainfektion

Om klamydiabehandling inte har givits primärt rekommenderas azitromycin 500 mg x 1 dag 1 följt av 250 mg x 1 i 4 dagar.

Behandling under graviditet

Skall om möjligt undvikas under första trimestern, därefter kan azitromycin ges.

(www.lakemedelsverket.se, 3:2006). Pristinamycin kan användas vid makrolidresistens.

Behandling vid amning

Avvakta om möjligt.

Erytromycin i hög dos, 500 mg x 4 i 10 dagar kan eventuellt provas om test för makrolidresistens är negativt.

Behandling vid komplikationer

Kunskaper om komplikationer och behandling av dessa är otillräckliga. Förlängd behandling med azitromycin i 10–14 dagar kan rekommenderas om makrolidresistens uteslutits.

Vid stark misstanke på salpingit och ej klarlagd makrolidresistens kan moxifloxacin 400 mg x 1 i 14 dagar ges primärt.

Observera att azitromycin och moxifloxacin kan ge förlängt QT-intervall med risk för hjärtarytmier. Detta gäller även andra makrolider och kinoloner. Preparaten skall användas med försiktighet om patienten även behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet – exempelvis en del antidepressiva (citalopram, escitalopram m.fl.) och antipsykotika (haloperidol, levomepromazin, quetiapin m.fl.) samt fluconazol (se www.crediblemeds.org). Enligt kontakt med kardiolog föreslås EKG-undersökning före behandlingen. Patienter med kongenitalt QT-syndrom skall inte behandlas med dessa läkemedel.

Uppföljning

Kontrollprov 4 veckor efter påbörjad behandling veckor rekommenderas. Vid positivt test diagnostik av MRM. Hög kostnad kan vara begränsande.

Anmälan och smittspårning

M. genitalium omfattas inte av smittskyddslagen.

Aktuell(a) partner i en pågående relation provtas och behandlas, övriga partner beroende på provresultat.

Genital herpes

Bakgrund och klinik

Genital herpes kan orsakas av herpes simplex virus typ 1 (HSV-1) eller typ 2 (HSV-2). Båda virus etablerar livslång persisterande infektion i sensoriska nervceller varifrån virus kan reaktiveras och ge kliniska symtom. Vid typiska besvär ses välväggade tunnväggiga blåsor och sår på rodnad botten som inte ger upphov till ärr. Det kliniska utseendet skiljer sig inte mellan HSV-1 och HSV-2 infektion. Förvärvande av HSV-1 genitalt har de senaste åren ökat och är nu den vanligaste orsaken till primär genital HSV-infektion främst hos kvinnor. Täta genitala recidiv brukar dock orsakas av HSV-2 både hos män och kvinnor. Majoriteten av HSV-infekterade patienter har så lindriga symtom att herpes inte övervägs som orsak till besvären alternativt så har patienten en helt tyst infektion.

Den primära infektionen hos den enskilda patienten kan variera från att vara helt asymtomatisk till att vara svår och långdragen med kraftig allmänpåverkan, feber, svullna lymfkörtlar och utbredda, ömmande ofta symmetriska utslag. Inkubationstiden är 2–20 dagar (medel 6 dagar) och utan behandling kan symtomen kvarstå i 2–4 veckor. Recidiverande utbrott ses oftast inom ett mer välväggat område och läker inom en vecka men cervicit, uretrit, perianala sår och fissurer kan ses även vid återkommande utbrott. Viremi kan förekomma både vid primär och återkommande infektion med tex meningit, myelit och radikulit som följd. Cirka hälften av patienterna anger prodromalsymtom, några timmar upp till 1–2 dagar, innan recidiv. Atypisk presentation av HSV finns och symtomen kan misstolkas som till exempel urinvägsinfektion eller candidavulvovaginit. Hos immunsupprimerade kan såren ofta bli stora och vulstiga. Den kliniska bilden kan således vara mycket varierande och herpes bör övervägas vid återkommande genitala, ospecifika besvär.

HSV-utsöndring genitalt kan påvisas även utan samtidiga symtom och denna tysta utsöndring står för huvuddelen av virustransmissionen. Både de kliniska symptomen och den tysta virusutsöndringen minskar generellt med tiden. Smitta sker genom sexuell kontakt, inklusive oralsex. Förekomst av HSV-1-antikroppar skyddar inte mot HSV-2 infektion men kan mildra och förkorta de kliniska symtomen.

Diagnostik

Indikation för testning

Genitala blåsor eller sår samt vid recidiverande atypiska genitala symtom. Provtagning bör ske vid misstänkt primär herpesinfektion och vid icke-diagnostiserad recidiverande genital herpes. Typning är av vikt då prognosen är olika vid genital HSV-1 respektive HSV-2 infektion. Sexualanamnesen är viktig och vid genital sårbildning misstänks i första hand HSV- infektion men tänk även på syfilis. Hos MSM bör även klamydiaprov tas med tanke på LGV. Erbjud samtidig HIV-test och syfilisserologi.

Laboratoriediagnostik

Numera används NAAT för direktpåvisning av HSV vilken har cirka 15–30 % större känslighet än den tidigare använda virusisoleringen. På de flesta virologiska laboratorier finns typspecifika antikroppsanalyser baserade på glykoprotein G-1 och G-2 tillgängliga. Dessa tester diskriminerar mellan HSV-1 och HSV-2 antikroppar.

Provtagning

NAAT-diagnostik: Steril pinne rullas mot blås-/sårbildning och stoppas i avsett rör enligt LABS hänvisningar. NAAT-testning är av värde så länge sårytan inte helt har läkt.

Viruserisering: Lägre känslighet än NAAT, används numera bara vid resistensbestämning vilket utförs på Virologiska laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset. Kontakta deras laboratorium för ytterligare information.

Typspecifik HSV-serologi: Påvisande av HSV-2 antikroppar talar för genital infektion medan HSV-1 antikroppar kan avspegla både genital och oral infektion. Serologisk provtagning kan i utvalda fall vara av värde, till exempel i parförhållanden där ena partnern har recidiverande genital HSV-infektion, men inte den andra. Det kan framför allt vara aktuellt om ena partnern har besvär och den andra är gravid utan känd HSV-infektion. Serologi kan även övervägas vid atypiska, återkommande

genitala besvär, om man vill differentiera mellan en primär eller en etablerad infektion samt i de undantagsfall med täta skov då suppressionsbehandling är indicerad men där diagnosen inte kunnat verifieras med HSV NAAT-provtagning. I enstaka fall kan provet vara av värde för att påvisa om herpesinfektion över huvud taget föreligger.

Behandling

NAAT-provtagning med typning till HSV1 eller 2 bör ske innan behandling insätts men provsvaren behöver inte ha erhållits innan behandlingen påbörjas. Antiviral behandling blev tillgänglig redan i mitten av 1980-talet. Resistensutveckling är ovanligt och ses främst hos immunsupprimerade patienter. Den vanligaste formen av resistens förorsakas av en förändring av tymidinkinas, det enzym som fosforilerar och därmed aktiverar den antivirala medicinen men mutationer i DNA- polymeras kan även förekomma. Vid resistent infektion kan högre antivirala doser och längre behandlingstider krävas. Natriumfoskarnet iv (Foscavir, licenspreparat) kan övervägas om antivirala medicinen inte alls fungerar. Fallrapporter har visat att även kräm imikvimod 5 % kan ha effekt mot resistent HSV.

Indikation för behandling

Primär herpesinfektion

Behandling kan påtagligt reducera och förkorta besvären vid primär infektion och är indicerat att sätta in så länge infektionen är aktiv. Frikostighet med behandling rekommenderas då kliniska bilden talar för en symptomgivande herpesinfektion. Peroral behandling ges med valaciklovir 500 mg x 2, aciklovir 200 mg x 5 alt. 400 mg x 3, eller famciklovir 250 mg x 3. Behandlingstiden är 5–10 dagar. Tänk på att många patienter även behöver smärtstillande lokal eller peroral behandling. Om patienten har mycket besvär bör spekulum man avvakta med. Vid behov ges ny tid för uppföljning efter utläkning och då kan till exempel klamydiaprovtagning ske. Enstaka patienter kan behöva inläggande vård p.g.a. urinretention, meningism eller allmän påverkan och intravenöst aciklovir (doser se FASS) kan då bli aktuellt.

Recidiverande herpesutbrott

Vid få och korta utbrott är behandling sällan indicerad, men vid mer uttalade besvär ges i samråd med patienten: valaciklovir 500 mg x 2, aciklovir 200 mg x 5 alt. 400 mg x 3, eller famciklovir 125 mg x 2 per oralt. Behandlingstid 3(-5) dagar. Starta behandling tidigt för effekt. Data visar även effekt av en-dagsbehandling vid recidiv.

Suppressionsbehandling

Ett positivt laboratorieresultat krävs före insättning av suppressionsbehandling. Denna behandling är indicerad vid täta (≥ 6 skov/år), långdragna eller komplicerade skov. En patient med tillfällig psykisk belastning kan vara hjälpt av suppressionsbehandling för att förhindra recidiv, under den belastande perioden. Peroral behandling kan ges med valaciklovir 500 mg x 1 alternativt 250 mg x2, aciklovir 400 mg x 2 eller famciklovir 250 mg x 2. Vid täta skov (≥ 10 skov/år) är behandling uppdelad på två doser/dag att föredra.

Om patienten, trots suppressionsbehandling, får genombrott med herpes kan dosen ökas till valaciklovir 500 mg x 2 i 3 dagar alt. aciklovir 400 mg x 3. Suppressionsbehandling bör avbrytas efter max 12 månaders kontinuerlig antiviral behandling för bedömning av recidivfrekvens och svårighetsgrad. Minimiperioden för omprövning av behandlingsbehovet bör omfatta minst två recidiv. Patient med fortsatt betydande sjukdomsbesvär kan återuppta suppressionsbehandlingen. Suppressionsbehandling minskar även tyst virusutsöndring, men risken för virus transmission till eventuell partner försvinner inte helt.

Vid graviditet

Vid primär infektion under graviditet eller under förlossning finns en betydande risk att fostret/barnet smittas. Vid recidiv finns också en smittöverföringsrisk, framförallt i samband med förlossningen. Hur behandling skall ske måste alltid lösas individuellt, goda erfarenheter finns dock av aciklovirbehandling under graviditet och vid förlossning.

För riktlinjer se www.lakemedelsverket.se (se behandlingsrekommendationer herpes simplex, herpes zoster), www.infpreg.com eller www.janusinfo.se.

Vid amning

Aciklovir och valaciklovir hör till grupp II och försiktighet rekommenderas vid behandling under amning. Famciklovir hör till grupp IVa och uppgift saknas om famciklovir passerar över i modersmjölk.

Speciella överväganden

Behandlingsalternativ vid läkemedelsallergi: allergisk reaktion mot aciklovir, valaciklovir eller famciklovir (samtliga dessa hör till gruppen nukleosidanaloger) är extremt ovanligt.

Om allergi föreligger finns inget riktigt bra alternativ, möjligen kan licenspreparatet natriumfoskarnet iv (hör till gruppen fosfonsyraderivat) övervägas om patienten har svåra besvär och behandling är av stor vikt. Desensitisering mot aciklovir finns beskrivet.

Hos patienter, speciellt äldre, där njursvikt kan misstänkas eller hos patienter med känd njursjukdom finns risk för att neurotoxiska symtom uppstår. Vid misstänkt neuro-/nefrotoxicitet rekommenderas koncentrationsbestämning av aciklovir och dess metabolit CMMG vilket utförs på avdelningen för klinisk farmakologi, KS Huddinge.

Uppföljning

Efter diagnos är det väsentligt att informera patienten om genital herpes, recidivrisk, behandling och smittsamhet. Informera även om den s.k tysta virusutsöndringen då smittan huvudsakligen sprids på detta sätt.

Lämna gärna en kopia på provsvaret till patienten då det underlättar för patienten om den söker på en annan mottagning för att få behandling. Vid eventuellt återbesök kan partnern erbjudas att komma med för information.

Kondom reducerar men tar inte bort risken för smitta.

Genital herpes lyder inte under smittskyddslagen och är därför inte anmälningspliktig.

Genital papillomvirusinfektion (GPVI)

Bakgrund och klinik

Humant papillomvirus (HPV) är ett epidermotropt virus som kan orsaka varierande grader av epidermal hyperplasi och/eller dysplasi. Cirka 200 HPV-typer har påvisats av vilka ett 30-tal har tropism för genitalt epitel. HPV 6 och 11 är de vanligaste benigna "låg risk"-HPV-typerna. Dessa finns i genitala och anala vårtor. HPV 16 och 18 är de mest förekommande onkogen "hög risk"-typerna och finns i lesioner som histopatologiskt uppvisar dysplasi ("intraepitelial neoplasi"). De benigna HPV-typerna kan dock också ibland ge upphov till lätt dysplasi.

Genital HPV-infektion är i huvudsak en sexuellt överförd sjukdom. Man har även diskuterat möjligheten av andra smittvägar såsom fingrar, handdukar och underkläder. Om sådan transmission förekommer är osäkert då viruset är oerhört känsligt för uttorkning. Autoinokulation med fingrar kan ske från kondylom till andra genitala hudtytor. HPV kan överföras vid alla typer av intima kontakter.

Få studier finns som belyser inkubationstiden. Den är oftast lång - i typiska fall av synliga vårtor upp till 2–6 månader, men kan även vara betydligt längre. Synliga kondylom ses hos ca 0,5–1 procent av den vuxna befolkningen. Subkliniska lesioner är säkerligen betydligt vanligare. Asymptomatisk infektion (bärarskap av HPV-DNA) förekommer hos 20–30 procent av sexuellt aktiva vid 20–30 års ålder, d.v.s. genital HPV-infektion är i denna ålder lika vanlig som genital herpes.

Kondylom kan morfologiskt indelas i akuminata ("spetsvårtor"), papulösa och platta. Färgen på vårtorna kan variera beroende på lokalisation och ålder. En ovanlig typ av lesioner orsakade av högrisk-HPV är Bowenoid papulos. Numera kallas dessa lesioner för penil intraepitelial neoplasi (PIN) II-III respektive vulva intraepitelial neoplasi (VIN) II-III. Denna åkomma drabbar oftast yngre individer. Lesionerna är multipla, ofta rödbruna och papulösa, men kan även vara platta. De har god prognos trots dysplastisk histologisk bild.

HPV kräver (liksom herpes simplex) en ingångsport och vårtorna uppkommer ofta på lokaler utsatta för trauma vid samlag. Rakning av pubisregionen ger också en bra ingångsport för viruset, och pubiskondylom är numera hos både män och kvinnor mycket ofta förekommande. Andra vanliga lokaler hos mannen är preputiets insida, frenulum och glans. Kondylom kan även sitta på penisskaftet (vanlig lokal hos omskurna män). Hos kvinnan är mediala delen av vulva, bakre kommissuren, kring klitoris och introitus vanliga lokaler för kondylom. Vårtor kan även finnas i vagina och på portio - denna lokal är predilektionsställe för cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) och cancer (men kräver då infektion med en högrisk-typ). Meatusengagemang är vanligare hos män än bland kvinnor. Både män och kvinnor kan ha perianala vårtor. Intra-anala kondylom verkar kräva receptivt analsamlag. Vid förekomst av perianala vårtor bör proktoskopi övervägas för att undersöka om det finns vårtor intra-analt – i alla fall hos dem där det finns anamnes på receptivt analsamlag. Cytologi-provtagning analt hos MSM har diskuterats, görs nu rutinmässigt på vissa håll. Policyn kring handläggning av anala kondylom är under diskussion. En förklaring till recidiv efter behandling, är att viruset ofta finns på fler ställen än där vårtor hittas.

Kondylom hos barn

Diskussion om smittsamhet har väckts framför allt i fall där anogenitala vårtor uppstått hos barn. Smitta via förlossningskanalen samt via sociala kontakter är de vanligaste smittvägarna till barn. Möjligheten av sexuellt övergrepp skall dock alltid övervägas. Vertikal smitta som orsak till kondylom förekommer framför allt upp till 4 års ålder, men kan inte uteslutas även senare. Det finns mycket få kriterier att gå efter vid sådan utredning (specialistfall, ibland i samråd med andra specialister). Hos barn hittas ofta kutana HPV-typer i kondylom, som i och för sig inte heller utesluter sexuella övergrepp med fingrar. En ovanlig HPV-manifestation hos barn är juvenila larynxpapillom, vilka orsakas av HPV 11.

Diagnostik

Kondylom är i första hand en klinisk diagnos. I atypiska fall eller för dysplasiagnostik kan biopsi tas. Typiska histopatologiska förändringar inkluderar epidermal hyperplasi, akantos, hyper- och parakeratos, koilocytos (virusdegenererade epitelceller med en undantryckt cellkärna) samt

eventuellt en varierande grad av intraepitelial neoplasi. Mild dysplasi kan även ses vid benigna kondylom. HPV kan inte odlas, men kan påvisas och typas med HPV-DNA hybridiseringsteknik (numera oftast PCR).

Behandling

Nu tillgänglig behandling åstadkommer framförallt borttagande av synliga vårtor. Latent virus kan finnas kvar på slemhinnan och ge upphov till recidiv. Behandlingen får därför ofta upprepas. Man kan grovt räkna med att cirka 20 procent av patienterna får problem med täta recidiv och utgör en terapeutisk problemgrupp. Cirka 80 procent blir däremot av med kondylomen inom 1 år. Det kan vara individuellt vilken typ av behandling som passar den enskilda patienten, hur olika biverkningar tolereras, med mera. I vissa fall kan i samråd med patienten "aktivt avvaktande" vara ett alternativ till behandling. Kombination av flera behandlingsmetoder används ofta. Om vårtorna varit borta i 3–6 månader är recidiv mer ovanliga, även om smittsamhet via latent virus inte helt kan uteslutas. Oftast utvecklas en immunitet för den aktuella HPV-typen. Reaktivering av en gammal infektion kan i enstaka fall ske efter flera år, även om smitta med ny HPV-typ då är mer trolig.

Indikation för behandling

Behandlingens mål är att avlägsna synliga och symtomgivande lesioner (psykosexuellt lidande, sveda, klåda, dyspareuni). Dysplastiska lesioner bör generellt behandlas, eller åtminstone följas upp. Då infektionen ofta är långdragen med täta recidiv är information och psykologiskt stöd till patienten av största vikt.

Kemisk hemma-behandling

Podofyllotoxin (lösning eller kräm)

Penslas eller appliceras 2 gånger dagligen i 3 dagar. Ev. upprepning av behandlingen efter 4–7 dagar; 1–4 behandlingsomgångar ges. Behandlingen fungerar bäst på "spetsvårtor" på tunt epitel men fungerar dåligt på hudtytor med tjockare epitel samt i meatus och perianalt.

För att undvika uttalade lokala biverkningar (sår, sveda, ömhet är vanligt) är det av största vikt att noggranna instruktioner ges till patienten. Denna behandling är lämplig för *primär- såväl som specialistvård*.

Imikvimod

Substansen har en intressant verkningsmekanism och verkar immunomodulerande genom att åstadkomma induktion av cytokiner viktiga för elimination av HPV. Krämen appliceras 3 gånger per vecka i upp till 16 veckor. Detta preparat hör kanske i första hand hemma *i specialistvården*. Lokala biverkningar kan förekomma (sår, sveda, ömhet, klåda). Även influensaliknande symptom finns beskrivna. Preparatet är något dyrare men ett bra alternativ i selekterade fall; utgör ofta förstahandsbehandling för perianala vårtor. Fallrapporter finns med god effekt för behandling av genitala dysplasier. Imikvimod har av någon anledning i många studier visat sig ha bättre effekt hos kvinnor än hos män. Imikvimod kan oftast användas vid immunsuppression, men däremot ogärna vid kollagenoser. Det finns enstaka fallrapporter om uppblossning av SLE under behandlingen.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling kan ske med: **diatermi, CO2-laser, kryo eller excision**. Vilken typ av dessa kirurgiska behandlingsmetoder som väljs beror på klinikerns vana och tradition. Samtliga metoder är rent destruktiva.

Vid graviditet

Podofyllotoxin är kontraindicerat vid graviditet (kategori C). Imikvimod bör inte heller användas (kategori B1). Vid behandling under graviditet används oftast någon form av kirurgi. Ibland väntar man helt med behandling tills efter förlossningen. Smitta till barnet kan i vissa fall ske via förlossningskanalen.

Partner

Någon obligatorisk undersökning av partner behöver inte göras. Partner kan söka vid eventuella utslag/besvär. Vad gäller relationer där en eller båda har kondylom, vet man att kondomanvändning inte påverkar behandlingsresultatet (sannolikheten att man smittar varandra igen är minimal).

Vaccin

Numera finns två olika vacciner registrerade: Gardasil® (quadrivalent: HPV 6, 11, 16, 18) och Cervarix® (bivalent: HPV 16 och 18). Ett tredje vaccin, nanovalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), Gardasil 9, är på väg in på den svenska marknaden och finns redan registrerat i några länder. Vaccinerna är profylaktiska och bör helst ges före sexualdebut. I många fall kan dock vaccinering löna sig även för redan sexuellt aktiva. Det är ju inte säkert att man redan hunnit exponeras för alla i vaccinet ingående virustyperna. Vaccinerna bygger på syntetiskt framställda virusliknande partiklar och har visat sig vara mycket effektiva. I praktiken har man med dessa uppnått full skyddseffekt mot genital HPV-infektion orsakad av de virustyper man vaccinerats mot. I huvudsak är vaccinen testade på unga kvinnor, men ett antal män har också studerats. Gardasil är numera registrerat även för män. Allmän vaccinering av unga kvinnor sker i Sverige vid cirka 12 års ålder. Åldersgränsen för kostnadsfri catch-up-vaccinering till unga kvinnor varierar mellan olika landsting. Allmän vaccinering av unga män har än så länge införts i bara enstaka länder, men har nu diskuterats att införas även i Sverige. Anledningen till att man dröjt, är att män drar nytta av att kvinnor vaccineras genom så kallad flockimmunitet. Problemet är att män som har sex med män inte drar nytta av sådan flockimmunitet, och denna grupp är drabbad av HPV-associerad analcancer som skulle kunna förebyggas via vaccinering.

Ospecifik uretrit och ospecifik cervicit

I dessa riktlinjer definieras begreppet ospecifik uretrit/cervicit där behandling är indicerad om det föreligger en symtomgivande infektion där prov för gonorré, klamydia och *M. genitalium* är negativa och nedan angivna kliniska kriterier är uppfyllda. På svenska STD/STI-mottagningar brukar dessa fall omfatta knappt en tredjedel av alla med uretrit.

Bakgrund och klinik

Uretrit, urinrörskatarr dvs inflammation av uretra har flera orsaker, men i de flesta fall är orsaken en sexuellt överförd infektion. Hos mannen ger uretrit upphov till sveda vid miktion (dysuri), klåda i urinröret och ibland en diffus obehagskänsla i penis och åtföljs oftast av en mer eller mindre påtaglig flytning från urinröret. Hos kvinnan är symtomen miktionssveda, men mer sällan uretral flytning. I ett färgat utstryk av sekret från uretra ses vid mikroskopi en ökning av polymorfnukleära neutrofila leukocyter (PMNL). Subjektiva besvär kan saknas, vara diskreta eller ibland intermittenta. Graden av flytning varierar och genom att den ofta är färglös uppfattas den inte alltid som en flytning. Hos kvinnor är bilden ofta mer komplex, men en isolerad uretrit kan handläggas såsom hos män.

Cervicit, livmoderhalsinflammation, kan förorsaka dova smärtor nedåt i buken och ökad vaginal flytning samt ibland mellanblödningar och blödningar efter samlag. Vid undersökning kan ses en varig flytning från yttre modermunnen (YMM) på livmodertappen (Brunhams definition), som också kan ömma vid palpation (oftast ett endometrittecken). YMM kan också vara lättblödande (Lindners definition) vilket inte är ovanligt vid icke-gonorrhöisk cervicit. Vid mikroskopi av färgat utstryk från endocervix kan ses en ökning av vita blodkroppar liksom i våtutstryk från vaginalsekret. Enbart fynd av ökat antal vita är ospecifikt då mängden kan variera med menscykeln eller bero på andra faktorer (till exempel spiraltrådar). Det finns tyvärr ingen konsensus globalt hur cervicit ska definieras eller verifieras. Detta är också orsaken att det saknas internationella riktlinjer för handläggning av cervicit.

Kända orsaker till uretrit/cervicit som infektion med *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* och *Mycoplasma genitalium* beskrivs under respektive kapitel. *Trichomonas vaginalis* infektion är numera mycket sällan förekommande i Sverige och i övriga Europa och därför nästan aldrig ett alternativ som orsak (differentialdiagnos). Herpes simplex virus (HSV) infektion kan ibland hos män yttra sig som enbart uretrit (utan blåsor och sår) och typiskt är då en mycket kraftig dysuri distalt i uretra. I det färgade utstryket kan ofta även ett inslag av mononukleära celler ses. Vid

primärinfektion med HSV med blåsor och sår finns det ofta en mikroskopisk uretrit som kan vara symtomatisk. Adenovirus samt andra luftvägspatogener såsom *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* och *Moraxella catarrhalis* kan i sällsynta fall förklara en uretrit. Infektion med *Ureaplasma urealyticum* kan ge symtom särskilt vid "hög bacterial load" medan *Ureaplasma parvum* anses vara apatogen. Uretrit kan ses vid samtidig förekomst av kondylom eller balanit. Strikturer i uretra eller främmande kropp ger också upphov till uretrit.

HSV kan också förorsaka cervicit. Sannolikt finns okända mikroorganismer som kan förorsaka uretrit och eller cervicit även om man hittills, trots förfinad diagnostik med nucleic acid amplification test (NAAT) inte säkert har kunnat påvisa detta. Några av de anaeroba bakterier som hos kvinnor ger bakteriell vaginos och som är vanligt förekommande också hos män har föreslagits som orsak till uretrit och cervicit. Flera studier har gjorts och görs. Evidens saknas för att fastställa samband mellan förekomst av anaeroba bakterier och uretrit hos män. Bakteriell vaginos är vanligare förekommande hos kvinnor infekterade med klamydia, gonorré och *M. genitalium* varför sådan orsak ska misstänkas i första hand vid kliniska tecken på cervicit och samtidig bakteriell vaginos. Bakteriell vaginos i sig bör behandlas.

Diagnostik

För diagnostik krävs mikroskopivana, välinställt mikroskop (fasmikroskopi 400 gångers förstoring och planmikroskopi 100 och 1000 gångers förstoring) och färgning av utstryk med metylenblått (Löfflers lösning). För kvinnor tas också vaginalsekret till våtutstryk (wet smear (mount)).

Uretrit

Subjektiva symtom såsom dysuri (miktionsveda), flytning, uretral klåda och hos män diffusa obehag i penis. Samtidig pollakisuri, urgency, värk infraumbilicalt och utstrålade värk mot testiklarna är ett tecken på prostatit. Objektivt fynd av flytning från uretra, kan vara klar, mukös eller purulent (sistnämnda förekommer dock nästan enbart vid gonorré).

Färgat utstryk utan förekomst av gonokocker med > 4 PMNL/synfält (1000 gångers förstoring = high power field (hpf) i minst 5 hpf där antalet PMNL är högst. Det används olika typer av instrument vid provtagningen såsom plastögla, metallspatula eller bomullspinne. Instrumentet ska föras in cirka 1 cm i uretra. Spatula och rännsond ger bäst utbyte. Uretra är mycket känslig och det är därför viktigt att provet tas med rätt teknik och utan att förorsaka annat än ett lätt obehag hos patienten. Ett representativt prov bör innehålla epitelceller. Miktionsfritt intervall på minst 1 timme förbättrar förutsättningarna till ett bra utbyte. "Mjölkning" av uretra kan bidra till ett representativt utstryk.

För diagnos krävs ett positivt direktprov. Enbart subjektiva besvär kan kräva en ny bedömning vid senare tillfälle och utgör inte indikation för antibakteriell behandling. Inte minst vid oro för sexuellt överförd infektion beskriver ofta män besvär. Enbart mikroskopisk uretrit utan symtom är inte indikation för behandling och förekommer till exempel hos män som tidigare har haft klamydia, *M. genitalium* eller gonorré och denna kan kvarstå under lång tid.

Cervicit

Strikta och objektiva kriterier saknas och olika definitioner används. Internationellt används oftast den mikroskopiska definitionen av färgat endocervikalt prov som arbiträrt satts till fler än 30 PMNL/hpf. Dock har i studier använts olika subdefinitioner (fritt liggande utanför mukos, minst 2 hpf som inte ligger intill varandra etc). Fler PMNL än epitelceller i vaginalt våtutstryk (slidsekret i fysiologisk koksalt och fasmikroskopi i 400 gångers förstoring) föreslagna av Lars Weström används ofta i Sverige. Lättblödande eller varig YMM är andra definitioner. Jämförande studier (dock få) har gjorts och Weströms definition tycks vara den något bättre. Det färgade utstryket är essentiellt för gonorrédiagnostik. Nedre buksmärta, postcoitala blödningar eller mellanblödningar liksom ökad eller förändrad vaginal flytning är symtom som ibland förekommer vid bakteriell vaginos utan annan påvisad orsak. Därför bör man initialt före resultat av NAAT, om inte cervicitsymtomen är uttalade, endast behandla den bakteriella vaginosen. Vid symptomatisk uretrit eller cervicit ska alltid NAAT för klamydia, gonorré och *M. genitalium* tas.

Behandling

Motiv för behandling

- Lindra/bota symtom och minska risken för smittspridning.
- Förhindra komplikationer såsom reaktiv artrit eller epididymit och hos kvinnor övre genital infektion, till exempel salpingit som hittills oidentifierade agens eventuellt kan ge upphov till.
- Minska risken för hiv-transmission som ökar vid samtidig inflammation i uretra/cervix.
- Trots negativt test för klamydia eller *M. genitalium* kan dessa infektioner inte uteslutas till helt pga att testets sensitivitet inte är 100 %.
- Vid epidemiologisk misstanke på klamydia eller *M. genitalium* infektion innan provsvar kommit.

Avsaknad av subjektiva besvär och flytning trots mikroskopisk uretrit eller kliniska tecken mikroskopiskt och kliniskt på cervicit är inte motiv för omedelbar antibiotikabehandling enligt nedan. Dock kan rekommendation att aktuell partner kontrollerar sig göras.

Vid okomplicerad infektion

Tablett doxycyklin 200 mg första dagen, därefter 100 mg i ytterligare 8 dagar alternativt 100 mg 2 gånger dagligen i en vecka.

Vid överkänslighet eller allergi mot doxycyklin kan tablett azitromycin 500 mg första dagen följt av 250 mg dagligen i ytterligare 4 dagar förskrivas. 1 g azitromycin som engångsdos bör endast förskrivas i undantagsfall. Vid vistelse i område med hög UV-strålning kan azitromycin enligt ovan alternativt lymecyklin 300 mg i 10 dagar förskrivas.

Avstå från samlag även med kondom under behandlingstiden och tills eventuell aktuell partner också har fullföljt sin behandling.

Vid graviditet

Se riktlinjer för klamydia.

Partner

Erbjuda aktuell sexualpartner där flera oskyddade sexuella kontakter förekommit undersökning och epidemiologisk behandling, helst med samma typ av läkemedel.

Uppföljning

Rutinmässigt behövs ingen kontroll göras.

Vid kvarvarande symtom efter 3 veckor

Verifiera att uretrit/cervicit föreligger enligt ovan. Kontrollera följsamhet till behandling. Uteslut reinfektion.

Ny partner – ny infektion? Överväg ny provtagning för gonorré, klamydia och *M. genitalium*.

Icke infektiös orsak möjlig?

Behandling av persisterande eller återkommande ospecifik uretrit/cervicit

Tablett azitromycin 500 mg dag 1, 250 mg dag 2–5 om detta inte gavs initialt. Förlängd kur med doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen upp till 3 veckor, särskilt om patienten rapporterat tillfällig förbättring med detta medel tidigare. Om patienten initialt behandlades med makrolidpreparat förskrivas tablett doxycyklin 200 mg första dagen följt av 100 mg dagligen i ytterligare 8 dagar.

Kombinationsbehandling med tablett metronidazol 400 (500) mg x 2 i en vecka rekommenderas endast inom områden där *Trichomonas vaginalis* är vanligt förekommande. Det är som ovan nämnt oklart om anaerob bakteriell infektion kan förorsaka en uretrit.

Vid förekomst av positivt prov för *Ureaplasma urealyticum* (NAAT) eller vid uretrit med påtagliga besvär och där patienten inte svarat på behandling med doxycyklin kan tablett klaritromycin 250 mg x 2 dagligen i 10 dagar prövas.

Om en manlig patient trots förnyad behandling har kvar uretrit kan remiss till urolog för uretroskopi övervägas och vid negativt fynd en individuell handläggning – i första hand lugnande besked. Det anses inte nödvändigt att åter behandla partner. Vid kvarvarande cervicit kan remiss till gynekolog för bedömning övervägas.

Trichomonas vaginalis

Bakgrund och klinik

Trichomonas vaginalis (TV) anses vara den vanligaste icke-virala STI internationellt, men är sällsynt i Sverige.

TV, candidavulvovaginit och bakteriell vaginos är globalt sett tre vanliga orsaker till genitala symtom hos fertila kvinnor. Internationellt är TV vanligare än klamydia, gonorré och syfilis tillsammans.

TV tillhör undergruppen flagellater av protozoerna (encellig mikroorganism), som framför allt infekterar skivepitelet i vagina, uretra och parauretrala körtlar. Inkubationstiden är ofullständigt känd, men förefaller vara 4–28 dagar.

Smitta sker exklusivt via sexuell kontakt. Ungefär 70 procent av manliga partner till infekterade kvinnor är smittade. TV är ungefär 10 gånger vanligare hos kvinnor.

Kvinnor

Infektion av kvinnliga genitalia ger varierande symtom från symtomlöshet till akut, uttalad inflammation.

Majoriteten av infekterade kvinnor (50–85 procent) är symtomfria, men symtomen kan öka med tiden (hos 1/3 av kvinnorna inom 6 månader). Symtomen kan vara sveda, klåda, flytningar, dysuri, dyspareuni, låg buksmärta, men varierar. Hos obehandlade kan symtomen förvärras och orsaka uretrit eller cystit.

Viktigt att veta är att infektionen hos kvinnor även engagerar uretra och parauretrala körtlar.

Infektion under graviditet kan orsaka prematur förlossning eller överföras till barnet i samband med förlossningen.

Vid undersökning ses erytem i vulva och vagina. Den typiska flytningen är gulgrön och riklig (förekommer hos 10–30 procent). Punktata blödningar kan ses i vagina och på cervix (strawberry cervix/colpitis macularis).

De flesta kvinnor med trichomonaskolpit fyller kriterierna för bakteriell vaginos (BV).

Män

Infektioner hos män är asymtomatiska i 50–75 procent. Symtomen är flytning och dysuri men mild uretrit, epididymit och prostatit kan förekomma. Symtomen är ofta övergående.

De specifika symtomen räcker inte för diagnostik.

Det finns evidens för att TV är associerad med mer allvarliga tillstånd som ökad känslighet för hiv och malignitet (prostata och cervix).

Diagnostik

Mikroskopi av wet smear ger diagnosen om man ser TV simma runt i preparatet. Mikroskopi har en känslighet på ungefär 70 procent.

Hos män är TV svårt att påvisa, men mikroskopisk uretrit förekommer ofta.

Provtagning

Vaginalprov för mikroskopi tas i fornix/längs laterala vaginalväggen (med undvikande av cervixsekret) och rörs ut i rumsvarmt koksalt. (Kylskåpskyla gör att trichomonaderna tappar sin rörlighet.)

Laboratoriediagnostik: PCR på vaginalprov och urinprov (män). PCR finns kommersiellt tillgänglig.

Behandling

All påträffad TV behandlas systemiskt. Partnerbehandling ska ges efter STI-provtagning.

Även gravida och ammande kvinnor behandlas med metronidazol (erfarenheten av tinidazol mindre).

Okomplicerad infektion:

- Metronidazol i engångsdos 2 g.
- Tinidazol engångsdos 2 g, tolereras sannolikt ngt bättre, men dyrare.
- Om patienten uppfyller kriterierna för bakteriell vaginos ges BV-behandling, metronidazol 500 mg x2 x7 eller motsvarande.

Patienten bör undvika alkohol under behandlingen och ytterligare minst 48 h (metronidazol)/72 h (tinidazol) på grund av risken för Antabusliknande reaktion.

Något fullgott alternativ vid överkänslighet finns inte, utan sensibilisering kan övervägas.

Vid recidiverande symtom beakta:

- följsamhet till behandlingen
- möjligheten av reinfektion
- resistens

Patient med recidiv kan svara på ny standardbehandling.

Vid fortsatt behandlingssvikt behandla med högre dos under längre tid, metronidazol 500 mg x 2 i 7 dagar och om detta inte hjälper 2 g tinidazol dagligen i 7 dagar.

Under graviditet

Metronidazol tillhör grp B:2 och tinidazol grp B:3. Internationell konsensus är dock att metronidazol kan ges under hela graviditeten. Metronidazol utsöndras i bröstmjolk men terapeutisk dos torde inte påverka barnet. Uppehåll i amningen under 12–24 timmar finns rekommenderat. Tinidazol bör inte ges under vare sig graviditet eller amning pga mindre erfarenhet.

Rapporter finns om effekt av clotrimazol vilket kan ges under såväl graviditet som amning. Spontanläkning förekommer. Infektion i sen graviditet bör behandlas pga risk förgraviditetskomplikation.

Uppföljning

Ingen rutinmässig kontroll.

Anmälan och smittspårning

Partner behandlas efter sedvanlig komplett undersökning. TV tillhör inte smittskyddslagen.

Ulcus molle

Bakgrund och klinik

Mycket ovanlig infektion i stora delar av världen, men vanlig orsak till genitala sår i Afrika söder om Sahara och delar av Sydostasien och Latinamerika, även om förekomsten minskat i vissa länder. Förekommer som orsak till icke-genitala sår hos barn och ungdomar från södra Stillahavsöarna.

Inkubationstiden är 4–10 dagar. Infektionen börjar som ömma erytematösa papler, som övergår till pustler och sedan spricker och ger ytliga sår, s.k. mjuk schanker (i motsats till syfilis som kallas hård schanker) med underminerad ”ruggig” kant.

Kliniskt ses vanligen flera genitala sår, mjuka, ömmande och lokala ensidiga svullna lymfkörtlar (buboner). Autoinokulation från primärsår till motsatt sida kan orsaka ”kissing ulcers”.

Ulcus molle orsakas av *Haemophilus ducreyi*, som är en gramnegativ bakterie. Bakterien kan finnas i vagina och uretra, ibland även i anus.

Diagnostik

Indikation för testning

Genitala sår med möjligt smittotillfälle i länder med förekomst av *H. ducreyi*.

Provtagning/laboratoriediagnostik

Odling är referensmetoden, men bakterien är svår att odla. Prov från sår är mer känsligt än från lymfkörtel.

NAAT-analys (Nucleic Acid Amplification Test) finns på mikrobiologiska laboratoriet i Göteborg (se <http://www.sahlgrenska.se/sv/SU/Omraden/4/Verksamhetsomraden/Laboratoriemedicin/Klinisk-mikrobiologi/Analyslista-A-O/Lista-over-analyseragens/Haemophilus-ducreyi/>). Sårsekret, taget med pinne med plast- eller metallskaft (ej trä), alternativt aspirat från adenit, skickas i steril NaCl.

NAAT för HSV och syfilis tages samtidigt.

Behandling

Obehandlade sår kan kvarstå i flera månader. Adekvat behandling läker infektionen och symtomen.

I avancerade fall kan ärrbildning uppstå trots adekvat behandling.

H. ducreyi har utvecklat resistens mot flera antibiotika såsom tetracykliner och sulfapreparat. Även resistens mot erytromycin och ciprofloxacin finns beskrivet.

Rekommenderade behandlingsalternativ:

Förstahandsbehandling: Ceftriaxon 250 mg im som engångsdos eller

Azitromycin 1g som engångsdos (infektion med *Mycoplasma genitalium* ska först uteslutas)

Andrahandsbehandling:

Ciprofloxacin 500 mg x 2 i 3 dagar eller

Erytromycin 500 mg x 3 i 7 dagar

Behandling av gravida:

Både ceftriaxon och azitromycin kan användas (efter första trimestern).

Uppföljning

Klinisk uppföljning efter 3–7 dagar. Såret är vanligen läkt inom 2 veckor medan adeniter läker långsammare. Viktigt är att även följa upp serologi för hiv och syfilis.

Anmälan och smittspårning

Sexpartner inom 10 dagar innan symtom bör alltid undersökas och behandlas oavsett symtom. Ulcus molle tillhör inte längre smittskyddslagen, men bör rapporteras.

Gonorré

Bakgrund

Infektionen orsakas av bakterien *Neisseria gonorrhoeae*, som är en gramnegativ diplokok. Sedan mitten av 1990-talet har antalet rapporterade gonorréfall i Sverige ökat från 211 fall 1996 till 1 778 fall 2016. Mellan 2009 och 2015 var ökningen i genomsnitt 15 procent per år. Under 2016 ökade rapporterade fall av gonorré med 4,5 procent jämfört med 2015. Majoriteten var smittad i Sverige. Ungefär 70 % av fallen utgjordes av män, varav knappt två tredjedelar gällde män som har sex med män. 2016 var medianåldern för kvinnor 25 år och för män 30 år. Gonorré var vanligast i åldrarna 20–34 år bland kvinnor och i åldrarna 20–44 år bland män.

Klinik

Inkubationstiden vid urogenital gonorré är vanligen 2–10 dagar. En mindre del av männen och cirka hälften av kvinnorna får en asymtomatisk urogenital infektion.

Gonorré kan överföras via vaginala och anala samlag, oralsex, till ögon via infekterat genitalsekret samt från infekterad moder till barn vid förlossningen. Smittsamheten är hög vid oskyddade samlag med infekterad partner.

Den okomplicerade infektionen hos mannen är en uretrit med symtom som flytning, ofta purulent, och miktionsveda. Trängningar till miktion och klåda i urinröret kan även förekomma.

Den okomplicerade infektionen hos kvinnan är en cervicit och/eller uretrit med symtom som flytning, oftast purulent och ibland blodtillblandad. Lågt sittande buksmärtor kan förekomma. Vid uretrit även miktionsveda.

Bartolinis körtlar kan infekteras och då leda till en Bartolinit med en oftast ensidig labial svullnad.

Proktit vanligen asymtomatisk kan utvecklas på grund av smitta via anala samlag. Kvinnor kan få proktit även som resultat av direkt spridning från uretra eller cervix.

Faryngit, vanligen asymtomatisk, sprids till svalget via oro-genital kontakt.

Konjunktivit vid gonorré är ofta ett allvarligt tillstånd, som obehandlat kan resultera i angrepp på och perforation av kornea med ärrbildning som följd. Konjunktiviten beror på att infekterat genitalsekret spridits till ögat. Konjunktivit kan också ses hos nyfödda barn, som smittats av en infekterad moder i samband med förlossningen.

En uppåtstigande infektion hos mannen kan resultera i en epididymit, vanligen endast lokaliserad till ena bitestikeln, med smärta, svullnad och ibland feber. Även prostatit kan ses i sällsynta fall.

En uppåtstigande infektion hos kvinnan kan leda till endometrit, salpingit/pelvic inflammatory disease (PID) med ibland även perihepatit och periappendicit. En mindre del av kvinnor med okomplicerad gonorré utvecklar en PID ofta med symtom som buksmärtor av varierande intensitet, feber och påverkat allmäntillstånd men infektionen kan också gå med få symtom. Som resttillstånd efter en PID kan infertilitet, extrauterin graviditet och kroniska buksmärtor ses.

Disseminerad gonokock-infektion (DGI) orsakas av hematogen spridning men är sällsynt. Kvinnor drabbas i högre utsträckning än män. De vanligaste symtomen är feber, dock inte speciellt hög, septisk artrit, som framför allt drabbar någon av de stora lederna såsom knäled, handled, fotled och hudlesjoner i form av pustler vanligen distalt på extremiteterna.

Immunologiska komplikationer efter gonorré kan förekomma, då framför allt i form av reaktiv artrit enbart eller ibland också tillsammans med reaktiv uretrit och konjunktivit.

Diagnostik

Indikation för testning

Epidemiologisk misstanke, klinisk misstanke, sexuella utlandskontakter, män som har sex med män, person som köper eller säljer sex.

Molekylärbiologiska tester

Test med genetisk amplifieringsteknik s.k. NAAT:s är speciellt lämpliga att använda vid screening av asymtomatiska individer. De flesta laboratorier utför nu kombinationstest för gonorré och klamydia på samma prov. Vid symtom tydande på gonorré eller epidemiologisk misstanke ska testet kombineras med gonorréodling och helts också med mikroskopi. NAAT:s har signifikant högre känslighet än odling för att påvisa *N. gonorrhoeae*, framför allt från svalg och rektum. Testen är inte licensierade för prov från dessa lokaler. Korsreaktion med andra neisseriaarter förekommer särskilt i svalget. Falskt positiva prover kan också ses i grupper med låg prevalens av gonorré. För att säkerställa diagnosen krävs därför att ett konfirmerande NAAT med annan målgen hos *N. gonorrhoeae* utförs på samma prov, vilket laboratoriet gör rutinmässigt innan provet svaras ut. En nackdel med NAAT:s är att resistensbestämning inte kan göras.

Vid provtagning för NAAT:s rekommenderas en blåsinkubationstid på 1–2 timmar (se lokala provtagningsanvisningar).

Män: första portionen urin (10-30ml).

Kvinnor: självtaget prov från slidan (vaginalsekret) i transportmedium eller i första portionen urin (10-30ml). Vid gynekologisk undersökning tas prov från cervix/portio, vaginalvägg och vaginalmynning i transportmedium eller i första portionen urin.

Prov från svalg tas med pinne, som stryks mot bakre svalgväggen och båda tonsillerna. Viktigt att med provpinnen komma ned i kryptorna för ökad sensitivitet. Prov från rektum tas 3–4 cm upp i analkanalen. Vid symptomatisk infektion tas prov helst via proktoskop.

Vid provtagning från konjunktiva stryks pinnen mot insidan av undre ögonlocket.

Vid positivt NAAT bör tid ges på STI-mottagning så snart som möjligt för direktmikroskopi, gonorréodling och behandling.

Mikroskopi

Patienten bör helst inte ha kissat en till två timmar före provtagningen. Pågående antibiotikabehandling i samband med provtagning kan påverka testresultat negativt. Direktprov för metylenblåfärgning tas från uretra med rännslev eller plastögla, från avtorkad cervix med bomullspinne eller plastögla. Sekretet stryks ut tunt på objektglas och färgas med metylenblått. Direktprovet är så gott som alltid positivt för män med symtom, men endast för 30–50 procent av kvinnor. För diagnos krävs gonokocker liggande intracellulärt i granulocyter två och två (diplokokker) med långsidan mot varandra. Specificiteten är hög när undersökningen utförs av erfaren bedömare (>99 procent).

Odling

Odling är referensmetod. Resistensbestämning görs då alltid. Odlingsprov tas med avsedd pinne, som sedan stoppas i speciellt transportmedium. Provet ska förvaras i kylskåp fram till transport till laboratoriet och nå laboratoriet så snart som möjligt och inte senare än 24 timmar efter provtagningen. Efter denna tid minskar gonokockens viabilitet signifikant vilket kan resultera i ett falskt negativt resultat.

Prov från uretra tas på både kvinnor och män. Inget krav på stort provtagningsdjup, men vänta några sekunder innan pinnen dras ut så att sekret hinner sugas upp – rotera inte.

Prov från cervix tas cirka 1 cm upp i cervixkanalen efter att portio torkats av. Om prov endast tas från cervix och inte från uretra missas enstaka fall. Anamnes och klinik får i övrigt vägleda om ytterligare prov från andra lokaler (svalg, rektum) är aktuellt. Vid prov för odling bör glidmedel undvikas då det kan vara toxiskt för gonokockerna. Endast vatten används på spekulum. Vattenbaserat sterilt glidmedel fritt från baktericida och bakteriostatiska tillsatser tycks dock inte påverka odling eller NAATs för *N. gonorrhoeae*.

Prov från svalg tas med pinne, som stryks mot bakre svalgväggen och båda tonsillerna. Viktigt att med provpinnen komma ned i kryptorna för ökad sensitivitet. Prov från rektum tas 3–4 cm upp i

analkanalen. Vid symtomatisk infektion tas prov helst via proktoskop. Odlingsprov från svalg och rektum har en sensitivitet på <60 procent.

Vid misstanke på ögoninfektion tas odlingsprov från insidan av nedre ögonlocket.

Om septisk artrit misstänks tas odlingsprov på ledvätska.

Vid misstanke på DGI tas blododling samt odlingsprov och DNA-prov för gonorré på ledvätska, anogenitalt, från svalg och på sexualpartner.

Resistensproblematik

N. gonorrhoeae har uppvisat nedsatt känslighet eller resistens mot använda antibiotika även om vi under de senaste åren sett en minskning. Resistensen mot ceftriaxon och cefixim har minskat de senaste tre åren, vilket också observerats i många andra länder. Fortsatt övervakning är nödvändig för att följa utvecklingen för att se om trenden håller i sig.

På grund av resistensproblematiken och därmed vikten av att rätt behandling ges och att kontroll efter behandling görs bör patienter med gonorré handläggas av eller i samråd med venereolog.

Tabell 1: Sammanställning av antibiotikaresistens angivet som procent resistenta isolat N. gonorrhoeae isolerade i Sverige 2008–2016 enligt Nationella referenslaboratoriet för patogena Neisseria, Laboratoriemedicinska länskliniken/mikrobiologi, Universitetssjukhuset, Örebro.

	2008 (n=447)	2009 (n=384)	2010 (n=618)	2011 (n=805)	2012 (n=877)	2013 (n=967)	2014 (n=384)	2015 (n=462)	2016 (n=601)
Cefixim	1	5	6	8	10	4	2	2	1
Ceftriaxon	<1	0	2	2	1	<1 (0.3)	<1 (0.3)	0	0
Azitromycin	13	6	12	11	10	13	9	10	3
Ciprofloxacin	63	75	56	55	62	53	60	53	53
Spektinomycin	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Referens SWEDRES/SWAM 2016

Behandling

Behandling av gonorré bör ske av venereolog eller i samråd med sådan med hänsyn till resistensproblematik, smittspårning och uppföljning.

Gonorréodling ska alltid utföras innan behandling ges. Regelbundna sexualpartners behandlas efter provtagning vanligen utan att invänta provsvar. Vid asymtomatisk infektion eller lindriga symtom kan man eventuellt vänta till resistensbestämningen finns tillgänglig om denna kommer att finnas tillgänglig inom de närmaste dagarna. Övriga sexualpartners behandlas beroende på klinisk bild och provtagningsresultat.

Okomplicerad anogenital infektion

Behandling på klinisk eller epidemiologisk misstanke eller vid positivt direktprov då resistensbestämning inte är klar: Ceftriaxon (Rocephalin) 500 mg intramuskulärt, engångsdos.

Andrahandsalternativ: Cefixim (T Suprax) 400 mg peroralt, engångsdos (licenspreparat). Svikt kan ses vid svalggonorré även vid "känslig stam". Rekommenderas endast om ceftriaxon inte finns tillgängligt.

Spektinomycin (Trobicin) 2 g intramuskulärt, engångsdos (licenspreparat). Spektinomycin är en aminocyklitol och bildar en helt egen antibiotikagrupp. Enda indikationen är gonorré. Spektinomycin kan ges vid penicillinallergi. Preparatet har tidvis varit svårt att få tag på.

Tidigare var ciprofloxacin förstahandsmedel vid gonorrébehandling, men en snabb resistensutveckling framför allt gällande stammar från Asien, har gjort att detta läkemedel nu endast

används då resistensbestämning visat känslighet för ciprofloxacin. Om ciprofloxacin-känslig stam: Ciprofloxacin 500 mg, peroralt, engångsdos.

En snabb resistensutveckling mot azitromycin har tidigare setts. 13 procent av stammarna var resistenta år 2013, men endast 3 procent 2016. Observera att även i de fall stammen in vitro är känslig för azitromycin kan behandlingssvikt ses vid engångsdos på 1 g. Azitromycin ska därför aldrig ges i denna dos utan i dosen 2 g som engångsdos. Denna högre dos kan ge gastrointestinala biverkningar, vilka vanligen undviks om azitromycin intas med föda.

Behandling av gravida med okomplicerad anogenital infektion

Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt, engångsdos alt. spektinomycin (Trobicin) 2 g intramuskulärt, engångsdos. Preparatet kan ges vid beta-laktamallergi.

Svalggonorré

Flera antibiotika har sämre effekt vid behandling av svalggonorré än vid behandling av anogenital gonorré. För att fördröja fortsatt resistensutveckling för bredspektrumcefalosporiner rekommenderas kombinationsbehandling med två preparat vid behandling av gonorré i svalget. Kombinationsbehandling ges då med ceftriaxon 500mg intramuskulärt som engångsdos plus azitromycin 2g peroralt som engångsdos. Om behandling initialt getts med ceftriaxon 500mg intramuskulärt för anogenital gonorré och det senare visar sig när provsvar inkommer att patienten även har gonorré i svalget rekommenderas inte kompletterade behandling med azitromycin. Kombinationsbehandling med azitromycin har ifrågasatts då det inte finns någon evidens för denna behandling. Kombinationsbehandlingens vara eller inte vara kommer att behandlas vid uppdateringen av de europeiska riktlinjerna för gonorré som görs av IUSTI, International Union against Sexually Transmitted Infections.

Är bakteriestammen känslig för ciprofloxacin kan behandling ges med monoterapi ciprofloxacin 500 mg peroralt i engångsdos. Vid fastställd cefalosporinallergi eller penicillinanafylaxi och resistens mot ciprofloxacin ges spektinomycin 2 g intramuskulärt, som engångsdos, tillsammans med azitromycin 2 g peroralt som engångsdos. Azitromycin ger som ovan nämnts inte sällan gastrointestinala biverkningar, vilka kan lindras om azitromycin intas med föda. Spektinomycin som monoterapi rekommenderas inte vid svalgonorré, vilket också gäller för cefixim, på grund av risk för behandlingssvikt.

Är bakteriestammen känslig för ciprofloxacin kan behandling ges som monoterapi med ciprofloxacin 500 mg peroralt i engångsdos. Vid fastställd cefalosporinallergi eller penicillinanafylaxi och resistens mot ciprofloxacin ges spektinomycin 2 g intramuskulärt, som engångsdos, tillsammans med azitromycin 2 g peroralt som engångsdos. Spektinomycin som monoterapi rekommenderas inte vid svalggonorré, vilket också gäller för cefixim, på grund av risk för behandlingssvikt.

Gonorré-konjunktivit

Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt dagligen under 3 dagar. Den längre behandlingen motiveras av att kornean är dåligt vaskulariserad. Patienten handläggs i samråd med ögonläkare.

Epididymit

Oftast oklar etiologi då behandling insätts. Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt, engångsdos + doxycyklin 100 mg x 2 i 10 dagar. Behandling ofta i samråd med urolog. Observera att denna behandling inte täcker upp för Mycoplasma genitalium.

PID

Oftast oklar etiologi då behandling insätts. Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt, engångsdos + doxycyklin 100 mg x 2 och metronidazol 400 mg x 2 i 2veckor. Observera att denna behandling inte täcker upp för Mycoplasma genitalium. Behandling i samråd med gynekolog.

Disseminerad gonokockinfektion

Ceftriaxon 1 g intramuskulärt eller intravenöst en gång/dygn. Andrahandsalternativ är spektinomycin (Trobicin) 2 g intramuskulärt två gånger/dygn. Parenteral behandling upp till 2 dygn efter klinisk förbättring sedan cefixim (Suprax) 400 mg x 2 peroralt i 7–10 dagar.

Anmälan, smittspårning och övrig handläggning

Gonorréinfektionen är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen och smittspårning skall göras. Fast partner till patient med gonorré skall behandlas efter provtagning utan att man inväntar provsvar. Patienten rekommenderas avhållsamhet tills uppföljning efter behandling genomförts. Patient, som ändå har samlag under denna period, är skyldig att minimera risk för smitta och informera partnern om aktuell infektion.

Kontroll efter behandling

Kontrollprov tas alltid efter behandling. Vid kvarvarande symtom rekommenderas odling för att identifiera eventuellt kvarstående infektion och för resistensbestämning. Odling kan utföras 3–7 dagar efter avslutad behandling helst kompletterad en vecka senare med NAAT för ökad sensitivitet om odlingen är negativ. Kontrollprov hos asymtomatisk patient kan göras med NAAT två veckor efter avslutad behandling med upprepade provtagning efter ytterligare en vecka om positivt NAAT i kontrollprovet. Klar evidens för optimal tidpunkt för kontrollprov med NAAT saknas.

Syfilis

Bakgrund och klinik

Syfilis orsakas av en gramnegativ spiroket; *Treponema pallidum subsp. pallidum*. Denna sprids genom sexuell kontakt, via blod samt från mor till foster via placenta. WHO beräknade 2012 att 5.6 miljoner nya fall av syfilis inträffade och kongenital infektion är ett problem i många länder. I Sverige minskade syfilis under 1900-talets slut, men därefter har antal fall ökat till drygt 300 per år. Den inhemska spridningen av syfilis ses framför allt hos män som har sex med män, medan majoriteten av kvinnor och män som smittats genom heterosexuella kontakter är smittade utomlands.

Syfilis indelas i olika stadier enligt följande:

Tidig syfilis omfattar primär och sekundär syfilis samt tidig latent syfilis.

Sen syfilis omfattar tertiär syfilis och sen latent syfilis.

I Sverige har man fram till nu satt gränsen tidig syfilis vid smitta inom 2 år, men efter revision av falldefinitionen av syfilis 2017 har man ändrat gränsen till smitta inom 1 år. Den ändrade definitionen innebär att vi anpassar oss till de amerikanska och internationella riktlinjerna (CDC och IUSTI). Däremot har WHO fortfarande kvar tvåårsgränsen i sin stadiindelning från 2016.

I våra uppdaterade rekommendationer har vi även anpassat behandlingen till CDC och IUSTI och rekommenderar nu en injektion med långverkande penicillin vid syfilissmitta inom ett år (undantaget gravida kvinnor) och tre injektioner vid smitta för mer än ett år sedan.

Syfilis smittar vid vaginala och anala samlag samt vid oralsex. Vid sexuell kontakt räknas endast tidig syfilis som smittsam, medan blodsmitta och smitta till foster även kan ske vid sen syfilis.

Primär syfilis

Inkubationstiden är 10–90 dagar (vanligen 2–3 veckor). På inokulationsstället, vanligen genitalt, ses ett indurerat, ofta oömt och solitärt sår, i typiska fall med ren glänsande sårbotten (hård schanker). Efter någon vecka kan lokala oömma, hårda adeniter palperas. Cirka 25 procent av smittade noterar inget primärsår. Utan behandling läker såret på 6–8 veckor.

Sekundär syfilis

Symtom uppträder 4–10 veckor efter debut av primärsåret som inte alltid är läkt. Spiroketerna har spridit sig via blodet till ett flertal organ inklusive CNS. Kliniken är mycket skiftande. Allmänsymtom såsom måttlig feber och huvudvärk samt generell lymfadenopati kan ses. Mest karaktäristiskt är hud- och slemhinneförändringar som kan imitera olika dermatoser. Typiskt ses makulära, rödbruna hudutslag på bålen, men även i handflator och på fotsulor. CNS-symtom med påverkan på kranialnerver kan förekomma och i sällsynta fall kliniskt manifest hepatit eller nefrit. Obehandlad kan recidiv av sekundärsyfilis karaktär uppträda inom 1–2 år efter smittotillfället.

Tertiär syfilis

Tertiär syfilis ses mycket sällan och kan delas in i benign tertiär syfilis, kardiovaskulär syfilis och neurosyfilis. Sjukdomsbilden är således mycket varierande beroende på vilka organ som angrips och symtom uppträder först flera år efter primärinfektionen.

Eventuella **neurologiska symtom** kan alltså ses både tidigt och senare under syfilisförloppet. Kranialnervpåverkan, syn- eller hörselpåverkan, meningit, stroke och påverkat mentalt status kan ses inom några månader till de första åren efter smitta. De sena neurologiska manifestationerna (till exempel tabes dorsalis och pares) ses 10–30 år efter smittotillfället.

Latent syfilis

Definieras som positiv syfilisserologi hos person som inte har några kliniska symtom och som inte fått adekvat syfilisbehandling. Infektionen delas i Sverige in i *tidig latent syfilis*, med smittotillfälle högst ett år före diagnos, och *sen latent syfilis* där smittoöverföring skett för mer än ett år sedan. Vid äldre infektioner är tidpunkten för smittoöverföring ofta svår att datera.

Icke veneriska treponematoser (yaws, pinta, endemisk syfilis)

Dessa infektioner har blivit mindre vanliga men kan fortfarande förekomma inom vissa delar av Asien, Afrika, Syd- och Mellanamerika. Vid utredning av misstänkt syfilis hos en person som kommer från sådant område skall man alltså även ha de icke-veneriska treponematoserna i åtanke.

Diagnostik

Indikation för testning

Epidemiologisk eller klinisk misstanke på infektion, sexuella utlandskontakter, män som har sex med män, prostitutionskontakter, hiv-infekterade samt frikostigt vid oskyddat samlag med flera partner. Blodgivare och gravida kvinnor testas rutinmässigt för syfilis. Rutinprovtagning för syfilis av immigranter och asylsökande som kallas för så kallat hälsosamtal upphörde 2016.

Provtagning och laboriemetoder

Vanligen baseras diagnosen på serologi. Serologin kan inte skilja mellan syfilis och närbesläktade icke veneriska treponematoser som yaws och pinta. Serologin kan vara svårbedömd och det är angeläget att ha tillgång till minst två specifika och en ospecifik, titrerad syfilistest. Serologin kan vara negativ de första veckorna efter debut av primärsåret. Istället kan då direktpåvisning av spiroketen ske.

Direktpåvisning av *T. pallidum* i sårsekret eller från vätskande hud-, slemhinnelesioner.

- Mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi utförs på vissa venereologmottagningar. NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) för *T. pallidum* utförs på Mikrobiologiska laboratoriet i Göteborg. Sårsekret, taget med pinne (plast- eller metallskäft), skickas i sterilt NaCl. <http://www.sahlgrenska.se/sv/SU/Omraden/4/Verksamhetsomraden/Laboratoriemedicin/Klinisk-mikrobiologi/Analyslista-A-O/Lista-over-analyseragens/Syfilis---PCR/>.

Serologiska tester

- Specifika treponemala tester: påvisar antikroppar (ofta både IgG- och IgM-antikroppar) riktade mot *T. pallidum* och kommer oftast 1–2 veckor efter primärlesionen. Förutom TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination test) finns idag ett stort antal nyare treponemala syfilistester baserade på definierade epitoper hos *T. pallidum*. Flera av dessa tester är automatiserade och används för screening, men TPPA anses vara den mest specifika. Vid positivt utfall i en treponemal screeningstest krävs testning även med TPPA och VDRL/RPR med titrering. För säker serodiagnos krävs positivt utfall i två olika typer av syfilistester. Tillgängliga tester för IgM har låg sensitivitet och specificitet, men IgM är en viktig markör vid misstänkt kongenital syfilis då IgM inte överförs via placenta. Antikropps-nivån på de treponemala testerna är inte korrelerad till sjukdomsaktivitet och kvarstår oftast livslångt. Falskt positiv reaktivitet förekommer.
- Ospezifika icke-treponemala tester: påvisar ospezifika antikroppar och blir vanligen positiva 1–3 veckor efter debut av primärlesionen. De mest använda testerna är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) och RPR (Rapid Plasma Reagin). Vid positiv test måste diagnosen verifieras med ett specifikt treponemaltest (se ovan). Negativ VDRL/RPR utesluter inte sen syfilis. De ospezifika testerna är kvantifierbara och används för att bedöma sjukdomsaktivitet och serologiskt svar efter behandling. Falskt positivt resultat kan bland annat ses vid andra infektioner, autoimmuna sjukdomar och graviditet. I dessa fall är de specifika syfilistesterna negativa.

Neurosyfilis

För neurosyfilis saknas strikta laboratoriediagnostiska kriterier. Diagnosen får baseras på en sammanvägning av olika laboratorietester och klinik. VDRL har hög specificitet i likvor men anges vara positiv i endast 30–50 % av fallen. Treponemala antikroppar i likvor kan vara passivt överförda eller bildade inom CNS. Beräkning av kvoten mellan TPPA titer i serum och titer i likvor kan vara vägledande. En TPPA-kvot (TPPA-titer i serum/TPPA-titer i likvor) <32 anses tala för neurosyfilis och en kvot >256 talar emot neurosyfilis. Ökat antal vita blodkroppar i likvor, förhöjt totalprotein och IgG-index talar för en aktiv CNS-infektion. Negativ TPPA i likvor anses med stor sannolikhet kunna utesluta neurosyfilis. Diagnosen anses även mindre sannolik om VDRL i serum är negativ.

Behandling

Alla fall av syfilis ska handläggas av eller i samråd med venereolog. Indikationerna för behandling är vida då det inte finns någon säker markör för utläkning. Vid fall av positiv syfilisserologi, utan säker uppgift om tidigare behandling, ges behandling för att eliminera risken för senare aktivering av infektionen. Smittotillfälle är ofta svårt att fastställa så vid tveksamhet bör man behandla som vid sen infektion.

Förstahandspreparat är penicillin. Ingen resistensutveckling har noterats för penicillin, men däremot har makrolidresistens ökat med nedsatt känslighet för azitromycin och erytromycin som följd. Syfilisinfektionen botas med låga doser av penicillin men det krävs kontinuerlig penicillinemi varför depotpreparat av penicillin rekommenderas. För närvarande används Tardocillin® (licenspreparat, innehåller även lokalanestetikum; tolycain). Terapisvikt är sällsynt.

Doxycyklin kan ges vid penicillinallergi och klinisk erfarenhet visar att detta fungerar väl. En nackdel med peroral behandling är att man inte har kontroll på följsamheten.

I samband med behandlingsstart rekommenderas att ny serologi tas, för att kunna jämföra VDRL-nivån innan och efter behandling.

Primär, sekundär och tidig latent syfilis (= tidig syfilis)

Benzatinpenicillin (Tardocillin®) 2,4 miljoner (milj) enheter dag 1. Ges som im injektion 4 ml (1,2 milj enheter) i vardera skinkan. Viss evidens stödjer att gravida kvinnor bör erhålla 2 injektioner, vilka ges med en veckas mellanrum.

Alternativt procainpenicillin 600 000–1,2 milj enheter im dagligen i 10 dagar. Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration (=sen syfilis)

Benzatinpenicillin (Tardocillin) 2.4 milj enheter im dag 1, dag 8 och dag 15.

Alt Procainpenicillin 600 000–1.2 milj enheter im dagligen i 15 dagar.

Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration (=sen syfilis)

Benzatinpenicillin (Tardocillin®) 2,4 milj enheter im dag 1, dag 8 och dag 15.

Alternativt procainpenicillin 600 000–1,2 milj enheter im dagligen i 15 dagar.

Penicillinallergi

Doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dagar vid tidig syfilis och i 28 dagar vid sen syfilis.

Gravid pc-allergisk kvinna

Något fullgott behandlingsalternativ till penicillin finns inte. Med RAST och hudtest bör pc-allergi helst uteslutas eller bekräftas. Enligt CDC rekommenderas att pc-allergiska kvinnor desensibiliseras och behandlas med benzatinpenicillin. I Janusinfo står följande: "Första generationens cefalosporiner (cefadroxil och cefalexin i Sverige) kan korsreagera med penicillin, men risken är försumbar med de parenterala cefalosporiner som finns på marknaden idag." och enligt WHO's riktlinjer från 2016 kan man överväga ceftriaxon 1 g im dagligen i 10–14 dagar, under övervakning initialt - om inte anamnes på anafylaxi mot penicillin finns.

Ett alternativ under första trimestern är doxycyklin enligt dosering ovan.

Ett annat alternativ är erytromycin 500 mg x 4 i 14 dagar vid tidig syfilis och erytromycin 500 mg x 4 i 30 dagar vid sen latent syfilis enligt WHO. Detta bör dock inte ges under första trimestern. Kliniskt har man sett terapivikt hos barnet efter erytromycin-behandling till mamman och då preparatet inte passerar över placentabariären i tillräcklig omfattning rekommenderas därför att barnet behandlas efter förlossningen. Enligt CDC är erytromycin ett suboptimalt alternativ även för mamman och erytromycin bör därför ges endast när inga andra möjligheter kvarstår och noggrann uppföljning kan ske.

Neurosyfilis (inklusive ögon- och öronsyfilis)

Bensylpenicillin 18–24 milj enheter (ca 10–14 g)/dygn iv, fördelat på upp till 6 doser per dygn (kan även ges som kontinuerlig infusion) i 10 dagar och därefter benzatinpenicillin, 3 injektioner med en veckas mellanrum som vid sen latent syfilis. Vid pc-allergi rekommenderas enligt riktlinjerna från IUSTI 2008 samt Storbritannien 2015 doxycyklin 200 mg x 2 i 28 dagar och enligt riktlinjerna från IUSTI 2014 ceftriaxon 1–2 g im eller iv dagligen i 10–14 dagar.

Som alternativ vid pc-allergi rekommenderas också desensibilisering för pc och därefter behandling med bensylpenicillin.

Jarisch-Herxheimerreaktion

Feberreaktion inom 24 timmar efter inledd syfilisbehandling. Ses oftast vid tidig syfilis (hos 50–70 procent). Klingar av inom 1 dygn. Vid behov kan paracetamol ges. Hos gravida kan prematurt värkarbete utlösas.

Hoignés syndrom

Psykosliknande bild med dödsångest och hallucinationer i samband med injektionen. Finns beskrivet vid behandling med procain- och benzatinpenicillin. Orsaken är inte klarlagd, men man har diskuterat om orsaken är intravasal injektion, och det är alltid viktigt att aspirera innan man injicerar preparatet. Reaktionen går över på 20–30 minuter. Vid behov ges diazepam rektalt eller im.

Uppföljning

Efter behandling av en tidig infektion blir de ospecifika serologiska testerna i allmänhet negativa inom några år, medan de specifika kvarstår positiva i många år eller hela livet.

Vid behandling av en sen infektion kan serologin kvarstå oförändrad trots att infektionen är adekvat behandlad och utläkt.

Blodprov för serologi (VDRL eller annan titrerad ospecifik syfilistest) rekommenderas efter 1–3, 6, 12 månader och vid sen syfilis eventuellt även efter 24 månader.

Vid tidig syfilis ska VDRL-/RPR-titern gå ner två titersteg inom 6 mån efter behandlingen och testen blir i allmänhet negativ inom 2 år. Om VDRL blir negativ tidigare kan kontrollerna avslutas. I enstaka fall kan en låg, kvarstående VDRL-/RPR-titer kvarstå länge. Även IgM i låg titer kan kvarstå länge.

Vid sen syfilis med negativ VDRL/RPR före behandling kan en uppföljande kontroll 1–3 månader efter avslutad behandling erbjudas, men därefter avslutas kontrollerna.

För alla syfilisfall gäller att om förväntat serologiskt svar inte ses så rekommenderas lumbalpunktion och eventuellt ny behandling.

Vid kontroll efter behandling av neurosyfilis rekommenderas LP var 6:e månad för att säkerställa att cellantalet i likvor normaliseras.

Anmälan och smittspårning

Tidig syfilis (primär, sekundär och tidig latent syfilis) klassas som allmänfarlig sjukdom och anmäls enligt smittskyddslagen. Den smittade rekommenderas att avstå från samlag tills antibiotikabehandling är genomförd (minst en vecka efter sista injektion med långverkande penicillin). Undersökning, diagnostik och behandling är kostnadsfri enligt smittskyddslagen (SmL), och smittspårning utförs.

Primär syfilis

Undersökning och provtagning av partner de senaste 3–4 månaderna före symtomdebut.

Sekundär och tidig latent syfilis

Undersökning och provtagning av sexualpartner det senaste året före symtomdebut.

Sen syfilis

Provtagning av aktuell partner erbjuds, och när det gäller en kvinna övervägs provtagning av hennes barn.

Partneruppföljning

Uppgiven kontakt ska följas i 4 månader och vid intag av antibiotika i upp till 6 månader. Ibland (till exempel partner i pågående relation) är det lämpligt att ge epidemiologisk behandling med benzatinpenicillin 2,4 milj enheter im vid ett tillfälle, istället för att invänta eventuell serokonversion.

Syfilis och hiv-infektion

Serologin är i allmänhet tillförlitlig vid samtidig hiv-infektion. Påtagligt höga titrar av VDRL/RPR finns dock beskrivet, liksom falskt negativa tester vid uttalad immunsuppression. Tidig utveckling av neurosyfilis är vanligare vid samtidig hiv-infektion. Lumbalpunktion rekommenderas frikostigt om syfilisinfektionen bedöms vara äldre än 1 år samt självklart vid neurologiska symtom, inklusive syn- och hörselpåverkan.

Behandling ges som till hiv-negativ patient. Vid kraftigt nedsatt immunförsvar rekommenderas i viss litteratur att behandling ges som vid neurosyfilis. Serologisk uppföljning är viktig och långsammare nedgång av antikropps nivåer kan förväntas.

Gravida med positiv syfilisserologi - praktisk handläggning

Behandling ges som till icke-gravid kvinna med motsvarande serologi. Vid tidig syfilis kan två injektioner benzatinpenicillin (Tardocillin®) rekommenderas.

Kopplat till Herxheimerreaktion kan prematurt värkarbete och påverkan på barnet förekomma, vilket gör att man kan överväga att inleda behandlingen på sjukhus. Denna risk är dock störst vid tidig syfilis

och vid låga titrar och en infektion som bedöms vara av äldre datum bör man kunna inleda behandlingen polikliniskt, efter information till mamman.

Kvinna som är behandlad och kontrollerad för en syfilisinfektion före aktuell graviditet behöver inte ges ny behandling.

Utredning: Kvinna med diagnostiserad, ännu obehandlad syfilis efter 20:e graviditetsveckan rekommenderas ultraljud för att bedöma eventuella tecken på fetal infektion. Splenomegali, ascites och hydrops talar för infektion.

Uppföljning: Återbesök och kontroll av serologin 1–2 månader efter avslutad behandling, samt ny serologi ett par veckor före beräknad partus (kan tas på MVC med anhållan om att få kopia på svaren). Efter partus uppföljning av mamman på venereologmottagning medan barnet följs upp via barnklinik, i samråd med venereolog.

Remiss utfärdas till förlossningsavdelningen (kopia till mamman att ta med till förlossningen). I remissen informeras om

- mammans serologi samt given behandling
- att hon inte är smittsam, dvs. inga speciella hygienrutiner krävs
- att man i samband med partus tar blodprov (VDRL/RPR, IgM för syfilis, TPPA) på mamman och barnet och att man på barnets lab-remiss anger att kopia på svaret skickas till aktuell barnklinik
- att barnläkare som undersöker barnet vid utskrivningen från kvinnokliniken utfärdar remiss till barnkliniken för uppföljning. På remissen anges moderns personnummer då det är viktigt att de har tillgång till hennes serologi för att bedöma om eventuellt påvisade syfilisantikroppar hos barnet avspeglar aktuell infektion eller är passivt överförda. Om barnet har påvisbara antikroppar mot syfilis som man tror är passivt överförda från mamman, rekommenderas att man följer barnet till seronegativitet.

Kongenital syfilis

Fostret smittas främst genom transplacentär överföring av treponemer. Smittan kan ske under hela graviditeten, men sällan före andra trimestern. Man räknar därför med att behandling före graviditetsvecka 16–20 förhindrar kongenital syfilis i nästan alla fall.

Risken för överföring är avhängig av syfilisstadiet. Obehandlad tidig syfilisinfektion under graviditet överförs i nästan alla fall till barnet (i 70–100% vid primär och sekundär syfilis, samt i 40 procent vid tidig latent syfilis), medan smittorisken vid obehandlad sen syfilis anges till cirka 10 procent eller lägre. Det finns data som tyder på att risken för överföring till barnet är minimal om mamman är negativ i VDRL redan innan behandlingen.

Penicillin passerar placenta. Eventuell infektion hos fostret botas i allmänhet även om behandlingen ges senare i graviditeten.

Infektion hos fostret och barnet

Följande kliniska bilder är beskrivna:

1. Abort pga massiv fosterinfektion
2. Dödfött fullgånget barn med tecken på generell syfilisinfektion
3. Tidig syfilis (före 2 års ålder). Infektionen är utlöst av hematogen spridning av bakterien och symtomen liknar delvis de vid sekundär syfilis hos vuxna. Vid partus har hälften av barnen inga symtom, dessa uppträder vanligen 3:e–8:e levnadsveckan. Placenta är förstörd. Barnet är ofta underviktigt och för tidigt fött. Hud- och slemhinneförändringar som vid sekundär syfilis kan ses, men även bullösa förändringar speciellt i handflator och fotsulor. Syfilitisk snuva. Pseudoparalys av en extremitet, osteokondrit och andra skelettförändringar. Hydrops, ikterus, hepatosplenomegali och anemi är vanliga fynd.
4. Sen syfilis (efter 2 års ålder). I allmänhet ett barn som smittats *in utero* av en låginfektös moder. Barnet föds med latent syfilis och utvecklar senare, ofta efter 5 års ålder, syfilitiska symtom som vid tertiär syfilis. Några av de mest klassiska symtomen är interstitiell keratit,

Hutchinson tänder (övre incisiver breda vid basen och urgröpta i mitten av distala randen) och dövhet (Hutchinsons triad). Andra manifestationer är periostit, sadelnäsa och symtom från nervsystemet.

Diagnos hos det nyfödda barnet

Barnet har vid födelsen syfilis IgG-antikroppar som överförts från mamman och som försvinner inom loppet av 6–12 (18) månader. Diagnosen av eventuell infektion hos barnet får baseras på en samlad bedömning av barnets klinik och serologi i kombination med infektionsstatus, given behandling och serologi hos mamman. En gravid kvinna som har blivit behandlad under aktuell graviditet och hennes barn skall alltid kontrolleras vid födelsen i samråd med venereolog och barnläkare. Venblod från barnet och mamman undersöks både med specifika och ospecifika syfilistester (navelsträngsblod medför risk för kontamination med moderns blod). Om *T. pallidum* specifik IgM-aktivitet kan påvisas eller om de ospecifika testerna (VDRL, RPR) är två titersteg (dvs fyra gånger) högre hos barnet än hos mamman talar det för att infektionen överförts till barnet. En negativ test för specifikt IgM utesluter dock *inte* infektion då testen har låg sensitivitet.

A) Barn med säkerställd/sannolik kongenital syfilis (klinik och/eller serologi talande för syfilis)

Provtagning/utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff (differentialräkning av leukocyter) och trombocyter
- Andra tester som kan vara kliniskt indicerade är röntgen långa rörben, hjärt-lungröntgen, leverprover, ultraljud buk (hepatosplenomegali), ögonundersökning, hjärnstamsaudiometri.

Vid vätskande hud-/slemhinnelesioner görs PCR eller mörkfältsmikroskopi för att påvisa *T. pallidum*.

Behandling

Bensylpenicillin 100 000 - 150 000 enheter (60-90 mg)/kg iv dagligen. Detta ges de första 7 levnadsdagarna med 50 000 enheter/kg/dos iv var 12:e timme och därefter var 8:e timme, total behandlingstid 10(-14) dagar. Alt vid normal likvor är procainpenicillin 50 000 enheter/kg im 1 gång dagl i 10(-14) dagar.

B) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus

B1. Mamman inte adekvat behandlad eller behandlad < 4 veckor före partus

Provtagning/utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff och trombocyter
- Eventuellt röntgen långa rörben och ultraljud buk

Behandling

Bensylpenicillin enligt ovan (A). Om denna behandling ges kan man avstå från ovannämnda provtagning och utredning.

Om lumbalpunktion utförts och likvor är normal finns följande behandlingsalternativ:
Procainpenicillin 50 000 enheter/kg im 1 gång dagligen i 10–14 dagar

eller benzatinpenicillin 50 000 E/kg im i engångsdos.

B2. Mamman adekvat behandlad under aktuell graviditet >4 veckor före partus

Uppföljning med blodprov på barnet för syfilisserologi vid dag 0 (även på mamman vid partus), 1, 3, 6 och 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet). Om passivt överförda antikroppar blir VDRL/RPR oftast negativa inom 6–8 månader och TPPA inom 12–18 månader.

Om uppföljning inte är möjlig rekommenderas behandling av barnet vid partus.

B3. Om mamman är adekvat behandlad och kontrollerad för en syfilisinfektion före aktuell graviditet behöver barnet inte följas upp

Uppföljning efter behandling av kongenital syfilis

Hur täta kontrollerna ska vara efter behandling är beroende av klinik och serologi.

VDRL/RPR rekommenderas vid 1, 3, 6 och 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet).

Likvor var 6:e månad tills normalisering skett.

Handläggning av barn med syfilis efter nyföddhetsperioden

Om det är möjligt inhämtas uppgift om mammans serologi vid partus.

Provtagning/utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff och trombocyter
- Utredning utifrån kliniken (t ex röntgen långa rörben, hjärt-lungröntgen, ultraljud buk, ögon-, öron-undersökning)

Behandling

Bensylpenicillin 200 000 - 300 000 enheter (120–180 mg) /kg iv dagligen, uppdelat på 4–6 doser.

Total behandlingstid 10–14 dagar. Om likvor är normal är alternativ behandling benzatinpenicillin 50 000 E/kg (upp till vuxendos 2,4 milj enheter) im i engångsdos, 3 injektioner med 1 veckas intervall.

Vid behandling efter nyföddhetsperioden kan en långsammare nedgång av antikroppar ses.

Handläggning av positivt HIV-svar

Provtagning

Alla erbjuds provtagning. Vid önskan om anonymt prov, se PM-pärm.

Svar

Svar kan ges per telefon men **stor** lyhördhet för patienten. Om det finns en risk för positivt svar **ska** patienten erbjudas tid för återbesök. Var frikostig med detta. Informera gärna kurator om att orolig patient kommer på återbesök för HIV-svar.

Vid oväntat positivt svar (patient har ej bokad tid), ring upp och ge följande besked: "Vi önskar att du kommer för kompletterande provtagning – mer information vid återbesöket." Ge tid snarast och tillämpa rutinen nedan.

Vid gränsvärdessvar i första hand omkontroll efter tre veckor. Diskutera vid behov med HIV-läkare på infektionskliniken. Restriktioner ges.

Vid positivt svar skall följande rutin tillämpas: (svar meddelas i förväg av labbläkare)

Infektionskliniken kontaktas före återbesök på mottagningen för könssjukdomar. Kontaktlista samt turordning se nedan. Tid till infektionsklinik ges samma dag som mottagningsbesöket på köns-mottagningen. Ytterligare provtagning ombesörjes av infektionskliniken.

Kontaktlista

I första hand: HIV-läkare i tjänst (sök via infektionsmottagningen 15408)

I andra hand: Sjuksköterska Elisabet Lersten, infektionsmottagningen (15408 eller 15132)

I tredje hand: Bakjour infektionskliniken (sök via växel 09)

Akutpreventivmedel

Risken för att bli gravid vid ett enda oskyddat samlag varierar med tid i menscykeln mellan 6 procent till 30 procent. Akutpreventivmedel används som en akutåtgärd efter oskyddat samlag. Detta är aktuellt när inget preventivmedel använts, vid kondomhaveri och i vissa fall vid glömda p-piller.

OBS! Vid all preventivmedelsrådgivning är det viktigt att alltid informera om att denna akutåtgärd finns tillgänglig.

Akutpreventivmedel finns i två former: akut-p-piller (levonorgestrel) eller kopparspiral.

Kvinnor som ringer och söker akutpreventivmedel skall i första hand hänvisas till kvinnosjukvården.

Effekten av behandlingen är högre desto tidigare efter det oskyddade samlaget som behandlingen sätts in. Detta gör att metoden bör finnas tillgänglig även under kvällar och helger.

Akut-p-piller inom 72 timmar

Denna metod skall användas i första hand!

Preventivmedlet är levonorgestrel (NorLevo, Postinor) 1,5 mg x 1. Skyddseffekten, d.v.s. andelen undvikta graviditeter, är 95 % under första dygnet, 85 % under andra dygnet och 60 % under tredje dygnet. Biverkningar: illamående, kräkningar, värk i buken, huvudvärk, yrsel och matthet.

Medlen tillhandahålls kostnadsfritt för kvinnan inom ramen för Subventionering av preventivmedel, LiV.

Handläggning

- Dokumentera i kvinnans journal på mottagningen för könssjukdomar. Diagnos: postcoital antikonception Z30.3
- Notera datum för senaste mens och senaste oskyddade samlag.
- Ge kvinnan 1 tablett NorLevo/Postinor. Om kvinnan kräks inom tre timmar efter tablettintaget ges en ny behandling.
- Informera om att metoden inte är hundra procentig!
- Informera om att nästa menstruation kan komma lite tidigare. Om menstruationen blir försenad ska kvinnan erbjudas graviditetstest.
- Kombinerade p-piller eller minipiller kan påbörjas eller fortsättas i anslutning till behandlingen. Barriärskydd kan behövas under perioden fram till nästan menstruation.
- Erbjud tid för besök hos kurator/barnmorska. Erbjud alltid provtagning för klamydia vid återbesöket.

Observera!

- Akut-p-piller bör erbjudas alla som söker efter oskyddat samlag för att förhindra oönskad graviditet, oavsett när i menscykeln samlaget inträffat.
- Akut-p-piller ersätter ej reguljära preventivmetoder och är dessutom mindre effektiva.
- Användning av akut-p-piller kan upprepas i samma menscykel, men graviditetsskyddet blir väsentligen försämrat och risk för blödningsrubbing ökar.
- Akut-p-piller kan förskjuta ägglossningen, vilket kan öka risken för graviditet vid oskyddade samlag senare i cykeln.
- Akut-p-piller kan rekommenderas vid glömda p-piller. Kvinnan bör fortsätta med sin vanliga p-pillerkarta direkt.
- Vid rekommendation om akut-p-piller ska samtidig preventivmedelsrådgivning erbjudas.
- Akut-p-piller kan ej avbryta eller skada en etablerad graviditet.
- Akut-p-piller ökar inte risken för ectopisk graviditet.
- Uppföljning efter tre veckor kan rekommenderas för att utesluta graviditet och för fortsatt preventivmedelsrådgivning.

Spiral inom fem dygn (för kännedom)

En kopparspiral kan sättas in inom fem dygn från det oskyddade samlaget. Insättningen görs dagtid hos barnmorska. Kan vara ett alternativ till kvinnor som fött barn och som vill fortsätta med spiral som preventivmetod.

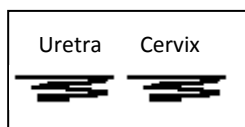
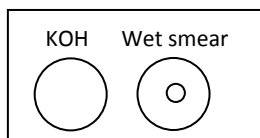
Handläggning

- Dokumentera i kvinnans journal på preventivmedelsmottagningen, vårdcentralen eller sjukhuset.
- Notera datum för senaste mens och senast oskyddade samlag.
- Spiralen insättes enligt sedvanliga rutiner för spiralinsättning.
- Ge tid för återbesök 3 veckor senare på BMM eller ungdomsmottagning för uppföljning. För att vara helt säker bör ett graviditetstest erbjudas till samtliga och testet bör definitivt tas om menstruationen är mer än fem dagar försenad. Erbjud alltid provtagning för klamydia vid återbesöket.

Provtagning, kvinna med symptom

- 1) Etablera försiktig fysisk kontakt med patient (ex. behandskad hand på knä eller motsvarande).
- 2) Inspektera: vulva, perineum, perianalt samt pubesbehåring.
- 3) Plastspekulum kan fuktas med NaCl (glidslem/olja risk för påverkan vid mikroskopering). Håll labia minor åt sidan. För in roterat 90 grader.
- 4) Bedöm vaginalslemhinna och sekret.
- 5) Vid behov kontrollerer pH mot slidans sida.
- 6) Tag med plastögla sekret från slidvägg eller sidofornix till wet smear (sekret i redan klar droppe NaCl – täckglas på) samt till KOH-utstryk (KOH läggs på efter att utstryket finns på objektglas nr 1). Sniffstest innan täckglaset läggs på.
- 7) Gc-odling från portio. Torka inte av pusflytning före. Pinne strykes över portio och roteras lätt i cervix yttre del.
- 8) Torka bort pus och slem från portio.
- 9) Flytning från cervix (bomullspinne) till mikroskopi strykes på objektglas nr 2.
- 10) Klamydiaprov, roteras i cervix samt duttas på portio i 10 sekunder.
- 11) Mycoplasma genitalium på samma sätt som klamydia ("pinne röres i urinrör").
- 12) Tag ut spekulum samt stryk med klamydiapinnen i vestibulum och runt meatus.
- 13) Torka rent runt uretramynningen om den är täckt av sekret.
- 14) Utstryk med plastögla för mikroskopi – för in 2 mm i uretra. Skrapa försiktigt. Förbered patient på att det kan göra lite ont. Stryk ut på objektglas nr 2.
- 15) Gc från uretra. För in pinnen cirka 5 mm, vänta ett par sekunder innan den tas ut.
- 16) Urinprov PCR klamydia + mycoplasma.
- 17) Glöm inte eventuella serologier.

Mikroskopera under tiden som urinprov lämnas.



Provtagning/undersökning män, symptom på uretrit

- 1) Liggande patient.
- 2) Inspektera.
- 3) Palpera i turordning: ljumskar, scrotalinhåll.
- 4) Inspektera penis + insida av preputium.
- 5) Utstryk från uretra: plastspatel (ring). 2-3 mm in i uretra, stryk mot uretravägg. Utstryk på objektglas.
- 6) Gc: rulla pinnen över meatus + några mm in i uretramynning (Obs – om flytning, torka ej bort).
- 7) Klamydiaprov från uretra (kan ersättas med urinprov). Prov tas ett par mm in i uretra. Provtagningspinne kan fuktas med lite NaCl.
- 8) Vid behov gc + klamydia rektalt + svalg/öga, men där är anamnes avgörande. För MSM, se separat PM.
- 9) Avslutas med PCR urin klamydia + mycoplasma genitalium.
- 10) Glöm inte serologier!

Källor: Sektionen för venereologi/SSDV (sid. 5–40), STI-mottagningen (sid. 41–45)

Dokumentet är utarbetat av: Hans-Ulrik Stark