

Sexuellt överförbara bakteriella infektioner – behandlingsrekommendation

I Sverige, liksom i övriga världen, finns ett tilltagande problem med antibiotikaresistens vid behandling av bakteriella infektioner. Detta gäller även antibiotika som används för att behandla sexuellt överförbara infektioner. Utbredd resistens har setts mot de antibiotika som används vid behandling av gonorré. På senare tid har resistens också uppträtt mot antibiotika som används för att behandla infektion med *Mycoplasma genitalium*. Det är därför av största vikt att behandla sexuellt överförbara bakteriella sjukdomar på korrekt indikation och med rätt antibiotikum, för att nå full behandlingseffekt och undvika fortsatt resistensutveckling.

Ett viktigt budskap i rekommendationen är att behandling av misstänkt eller säkerställd sexuellt överförd bakteriell infektion med 1 g azitromycin peroralt som engångsdos bör undvikas.

Inledning

Mot bakgrund av det ökande problemet med antibiotikaresistens har Läkemedelsverket tillsammans med Folkhälsomyndigheten fått som regeringsuppdrag att utarbeta behandlingsrekommendationer som bland annat omfattar sexuellt överförbara bakteriella infektioner. Uppdraget utgör en del av regeringens patientsäkerhetsåtgärder.

Den 3–4 september 2014 hölls ett expertmöte där behandling av sexuellt överförbara bakteriella sjukdomar diskuterades. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten. Avsikten är att rekommendationerna från detta möte ska fungera som beslutsstöd för den enskilda läkaren vid behandling av dessa sjukdomar. Rekommendationerna baseras på vetenskaplig dokumentation och, när sådan saknas, på konsensusbeslut. Behandlingsrekommendationen är baserad på bakgrundsdokument, som innehåller sammanfattningar av aktuell vetenskap och erfarenhet avseende behandling av sexuellt överförbara bakteriella infektioner.

Rekommendationerna har graderats utifrån *NHS Research and Developments* evidensgradering. Förstahandsrekommendationen kan därför i vissa fall ha en lägre rekommendationsgrad än de angivna alternativen. Detta motiveras i dessa fall av att modern vetenskaplig dokumentation saknas men att det finns omfattande och mångårig erfarenhet av användning av läkemedlet på angiven indikation.

Smittskyddslagen och dess tillämpning

Gonorré, syfilis och klamydia är allmänfarliga sjukdomar och därmed föreligger också smittspårningsplikt enligt smittskyddslagen (2004:168). Undersökning, diagnostik och behandling är kostnadsfritt för patienten. Eftersom dessa sjukdomar är smittspårningspliktiga måste provtag-

ning av aktuell(a) sexualpartner alltid ske innan eventuell partnerbehandling erbjuds. Ges partnerbehandling utan föregående provtagning av partner omöjliggörs fortsatt smittspårning i nästa led från en smittad partner. Behandlande läkare ansvarar för att förhållningsregler ges, smittspårning genomförs och att fallanmälan enligt smittskyddslagen görs. *Mycoplasma genitalium* lyder inte under smittskyddslagen och anmäls därför ej.

”Gonorré, syfilis och klamydia är allmänfarliga sjukdomar och lyder under smittskyddslagen”

Aktuell(a) partner bör enligt praxis erbjudas behandling oberoende av provtagningsresultat för att påskynda handläggningen och förhindra åter smitta inom förhållandet. Tillfällig(a) partner provtas och får behandling vid positivt provsvar. Tidigare sexualpartner som kan ha smittats av eller överfört smittan till patienten ska också provtas. Partner under senaste året bör provtas och ges behandling vid positivt provsvar.

Patienten ska erhålla muntliga och skriftliga förhållningsregler och att sådana givits ska dokumenteras i journalen, liksom att fallanmälan är gjord. Patienten är skyldig att minimera risken att föra smittan vidare och är också skyldig att informera sexualpartner om aktuell infektion vid samlag eller annan intim kontakt. För att inte riskera att sprida smittan vidare rekommenderas patienten sexuell avhållsamhet, alternativt nogsam kondomanvändning under hela samlaget vid allt slags penetrerande sex (oralt, vaginalt, analt), tills behandling har genomförts. Behandlande läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med särskild kompetens (ofta kurator, barnmorska eller sjuksköterska) ska genomföra smittspårning. Separata arbetsblad används och patienten har rätt till anonymitet gentemot sina sexuella kontakter. Dessa arbetsblad ska vara spårbara men hållas åtskilda från indexpatientens journal, eftersom de innehåller sekretessbelagd information om kontakternas provtagning och andra uppgifter som inte får finnas i indexpatientens journal. Regionala utbildningar ges i smittspårning och ett kunskapsunderlag för detta finns på www.socialstyrelsen.se.

Egenvård, snabbtester och självtester

Den som misstänker sig ha en sexuellt överförbar infektion (STI, *Sexually Transmitted Infections*) ska alltid kontakta sjukvården för undersökning, diagnostik och behandling.

Med *snabbtest* för en sjukdom avses kvalitativa eller semikvantitativa medicintekniska produkter som används

enskilt eller i små serier för *in vitro*-diagnostik med icke-automatiserade tillvägagångssätt och som är avsedda att snabbt ge resultat. Dessutom finns även snabbtester som enligt tillverkarens avsikt ska kunna användas i hemmiljö av lekmän. Dessa tester är mest kända som *självtester/hemttester*. Snabbtester är alltså avsedda för vården och självtester är avsedda för privatpersoner. Båda typerna av tester ska vara CE-märkta. Det ställs högre krav på självtester eftersom användaren av dessa inte behöver ha medicinska förkunskaper för att kunna använda dem. Det förekommer nätförsäljning av icke CE-märkta självtester för exempelvis hiv och klamydia. Dessa tester är olagliga och inte tillförlitliga. Däremot finns det möjlighet för privatpersoner att ta prov på sig själva i hemmiljö för till exempel klamydia. Produkten som då beställs från nätet är ett CE-märkt provtagningskit (ska inte förväxlas med självtest då provet inte analyseras i hemmiljö). Provtagningskit finns oftast att köpa även på apotek. Privatpersonen tar provet på sig själv och skickar det till ett laboratorium enligt de anvisningar som anges på provtagningskitet.

Antibiotika införskaffad av patienten själv utan vårdkontakt, via internet eller annan källa (till exempel receptfritt utlandsköp), ska inte användas på grund av risk för feldiagnos eller felbehandling samt risker med utebliven smittspårning. Det finns också risk för att patienten får fel antibiotikum, fel dos eller att produkten innehåller en helt annan substans än den som anges. Antibiotika för STI-behandling bör endast skrivas ut av förskrivare med kunskap om diagnostik och behandling av STI.

Diagnostik och handläggning av misstänkt bakteriell STI i öppenvård

Bakgrund

STI är vanligast bland sexuellt aktiva individer under 30 år. Infektionerna är ofta symtomlösa men kan också ge cystit-symtom och/eller uretritliknande besvär. Många STI upptäcks och behandlas på till exempel ungdomsmottagningar eller på särskilda mottagningar för STI, men en stor andel söker också på andra öppenvårdsmottagningar.

Det är mycket svårt att enbart utifrån symtomen säkert skilja mellan urinvägsinfektion och STI. Båda infektionerna kan dessutom förekomma samtidigt. Det är idag vanligt att behandling ges enbart på symtombeskrivning, men man riskerar då att inte upptäcka en infektion där smittspårning och partnerbehandling är indicerad.

Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium* och *Neisseria gonorrhoeae* är allmänt kända agens som orsakar genital infektion (uretrit/cervicit) som smittar sexuellt, men andra bakterier och även virus kan i mindre omfattning vara etiologiska agens.

Epidemiologi

Klamydia är den vanligaste sexuellt överförbara bakteriella infektionen. En annan vanlig STI är *M. genitalium*. Eftersom den senare sjukdomen inte omfattas av smittskyddslagen finns ingen svensk nationell statistik över incidensen. Studier talar för att förekomsten i Sverige kan ligga på ungefär samma nivå som klamydiainfektion.

I 20–40 % av fallen på STI-mottagningar finner man inte någon genes till symtomen.

Motiven för behandling av STI är, förutom att undvika allvarliga komplikationer, att eliminera symtom, förhindra vidare smittspridning och att minska risken för hiv-transmission som är ökad vid samtidig STI.

”Komplikationer utgörs av uppåtstigande infektion med risk för nedsatt fertilitet”

Klinik

En STI förlöper ofta symtomlöst. Symtom kan hos båda könen vara uretrit med miktionsveda och flytningar. Flytningar hos kvinnan är svårbedömda. Kvinnor med uretrit orsakad av STI har ofta även cervicit och kan ibland uppvisa olaga blödningar eller kontaktblödning. Beroende på bland annat sexualvanor kan STI förutom genitalt också uppträda i ögon, munhåla eller ändtarm. Buksmärta kan tyda på uppåtstigande infektion. Hematuri är inte vanligt vid STI. Cystit engagerar urinblåsan och orsakas inte av STI. Vid cystit förekommer ofta även tätare trängningar, frekventa miktionser samt värk/obehag över urinblåsan. Komplikationer utgörs av uppåtstigande infektion, såsom salpingit och epididymit, med risk för nedsatt fertilitet och även extrauterin graviditet. Att döma av de sparsamma data som för närvarande finns tillgängliga tycks komplikationsrisken vara lägre vid infektion med *M. genitalium* än vid klamydiainfektion.

Handläggning

Se även flödesschema för handläggning vid misstänkt urogenital STI i Figur 1.

Män

Män under 30 år som söker för miktionsveda bör föranleda misstanke om STI, särskilt om det dessutom föreligger någon form av sekretion. Män i åldern 15–30 år har mycket sällan urinvägsinfektion (UVI). Direktmikroskopering eller urinsticka som visar leukocytos hos unga män stärker därför misstanke om STI. Vid negativt provsvar för *C. trachomatis* och kvarvarande besvär, bör prov för *M. genitalium* och *N. gonorrhoeae* tas. Vid svåra symtom eller tecken på epididymit kan man överväga att ta prov för samtliga agens (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* och *M. genitalium*) redan initialt. På många håll i landet får man från samma prov samtidigt svar på *C. trachomatis* och *N. gonorrhoeae*.

Kvinnor

Vid täta trängningar och miktionsveda följs aktuellt vårdprogram för UVI. Initial STI-provtagning bör alltid övervägas; sexualanamnesen är här viktig. Om vaginala symtom som flytningar och/eller blödningar uppträder ska prov för STI tas, framför allt hos unga. Vid negativt provsvar för *C. trachomatis* och kvarvarande besvär bör prov för *M. genitalium* och *N. gonorrhoeae* tas. På många ställen erhålls rutinmässigt gonorrétestning då klamydiatestning görs. Gyne-

kologisk undersökning, inklusive mikroskopi av *wet smear*, kan dessutom ofta påvisa eller utesluta samtidig bakteriell vaginos, *Trichomonas vaginalis*, eller svampinfektion.

Samtliga

Vid oskyddad sexuell kontakt bör provtagning för *C. trachomatis* erbjudas. Asymtomatiska personer som söker på grund av oro för STI bör erbjudas provtagning för *C. trachomatis* och eventuellt för hiv. Prov för gonorré bör erbjudas till den som haft sexuell kontakt med person från område med hög förekomst av gonorré samt till män som har sex med män (MSM). Övriga prover tas beroende på anamnes. Enligt smittskyddslagen har den som misstänker att han eller hon kan ha smittats av en allmänfarlig sjukdom skyldighet att låta undersöka sig, och sjukvården är då skyldig att utan kostnad för patienten ta de prover som är indicerade. På många håll ingår analys av såväl *C. trachomatis* som *N. gonorrhoeae* i samma provtagningskit. STI-mottagningar utför ofta diagnostisk mikroskopi av sekret från flytningar.

Vid misstanke om gonorré tas prov även från svalg och ändtarm om oralsex eller receptivt analsex förekommit. Vanligtvis behöver inte *C. trachomatis*-prov tas från svalget vid heterosexuella kontakter eftersom isolerad förekomst av *C. trachomatis* i svalget är ovanligt (dock vanligare hos MSM än hos övriga).

Ospecifik uretrit/cervicit

Vid symtomatisk ospecifik uretrit med uttalade symtom (negativa STI-prover och fynd av leukocyter vid mikroskopi) hos män rekommenderas behandling med peroralt doxycyklin 100 mg 2 × 1 första dagen och 100 mg × 1 i ytterligare 8 dagar (Rekommendationsgrad D). Partner i ett pågående sexuell förhållande bör erbjudas samma behandling efter provtagning. Vid persisterande eller återkommande symtom ges peroralt azitromycin 500 mg × 1 första dagen och 250 mg × 1 i ytterligare 4 dagar, alternativt peroralt doxycyklin 100 mg × 1 i 3 veckor (Rekommendationsgrad D). Det saknas idag evidens för att antibiotikabehandla alla kvinnor med cervicit där samtliga STI-prover är negativa.

Klamydia

Epidemiologi

Ungefär 35 000 positiva fall av klamydia (*C. trachomatis* genotyp Ba, D–K) rapporteras varje år i Sverige. Av dessa är 57 % kvinnor och 43 % män. Andel positiva av provtagna män är cirka 10 % och av provtagna kvinnor cirka 6 %. Majoriteten av fallen finns i åldersgruppen 15–29 år. Andelen rapporterade fall där smittan har skett från en person med samma kön är liten (< 4 %).

Klinik

Hos mannen

Uretrit är den vanligaste manifestationen, men infektionen är oftast inte symtomgivande eller ger så diskreta besvär att man inte söker vård. När symtom förekommer är det oftast miktionsveda och en vanligtvis genomskinlig eller svagt

färgad flytning. Uretritsymtomen brukar debutera en vecka, eller ibland något mer, efter smittotillfället. Irritation i urinrör utan relation till miktionsveda förekommer, liksom balanit. Infektionen kan ge epididymit, oftast ensidig, och i sällsynta fall prostatit. Risken för infertilitet är sannolikt mycket låg. Det finns dock enstaka studier där förekomst av försämrade spermimotoilitet och minskat antal spermier har kunnat påvisas.

”Asymtomatisk infektion eller lågradiga besvär är mycket vanligt”

Hos kvinnan

Cervicit är den oftast förekommande manifestationen. Samlagsblödning, (färsk) mellanblödning och flytning är vanliga besvär. Uretritsymtom med miktionsveda förekommer. Liksom hos män är asymtomatisk infektion eller lågradiga besvär mycket vanligt. Besvären är ofta relaterade till en samtidigt förekommande bakteriell vaginos (> 30 %) och kan debutera 3–4 dagar efter smittotillfället, ibland senare. Direkt klamydiarelaterade symtom brukar debutera tidigast en vecka efter smittotillfället. En allvarlig komplikation är uppstigande infektion med endometrit och/eller salpingit. Den senare kan orsaka infertilitet, extrauterin graviditet och kronisk buksmärta. Salpingitbesvären kan vara diskreta men ändå orsaka infertilitet och extrauterin graviditet.

För klinisk diagnos av UVI hos fertila kvinnor krävs att minst två av de tre kardinalsymtomen trängningar, pollakisuri och miktionsveda ska finnas. Vid miktionsveda ska alltid klamydia eller *M. genitalium* övervägas, liksom eventuellt gonorré, speciellt om partnerbyte förekommit under det senaste halvåret. Generellt bör *C. trachomatis*-prov erbjudas frikostigt till både män och kvinnor, oavsett om symtom förekommer, i synnerhet om patient önskar detta och om partnerbyte förekommit under det senaste året.

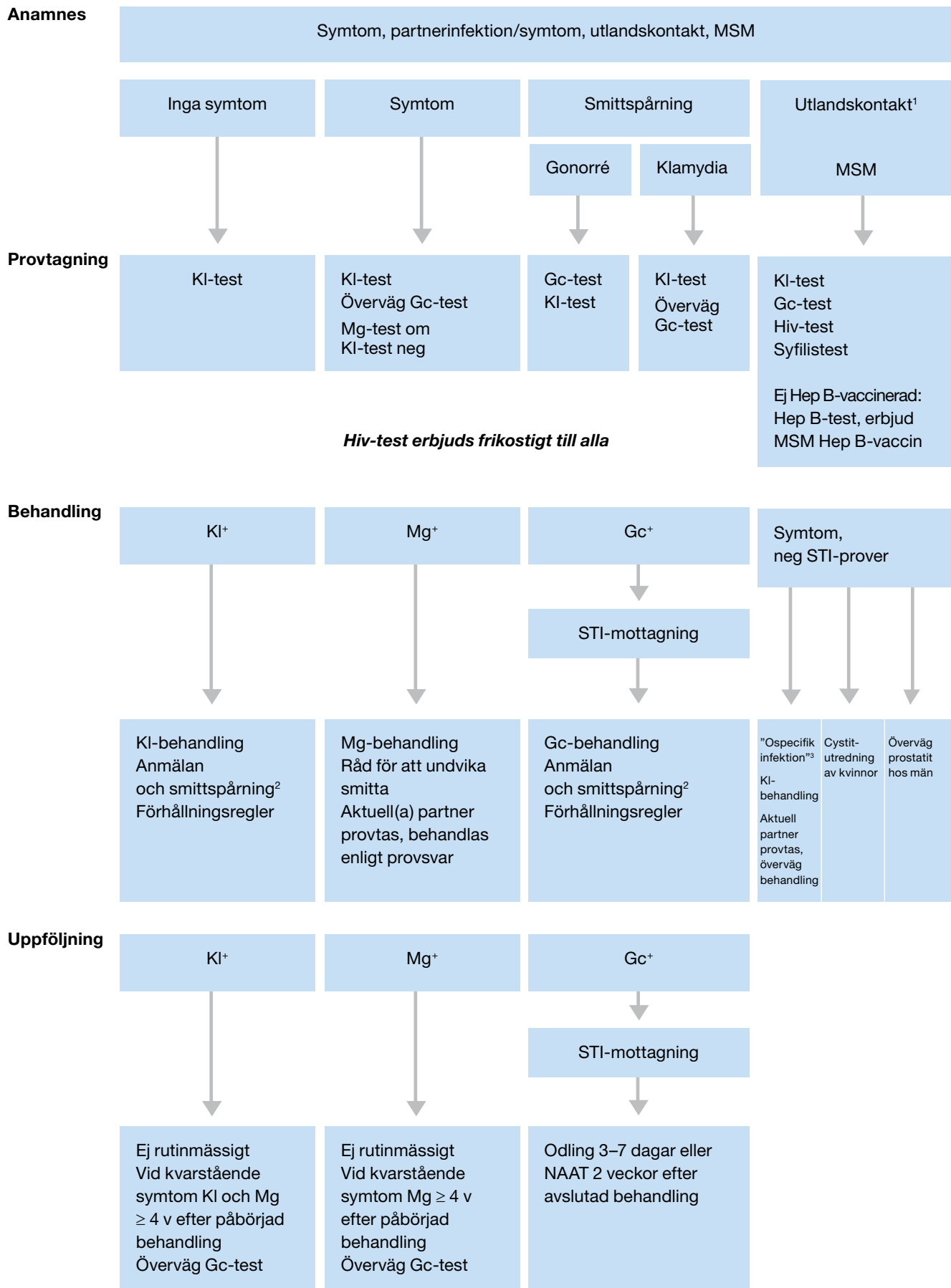
Extragenitala besvär

Konjunktivit orsakad av överföring av genitalsekret till ögats bindehinna är oftast initialt ensidig och ger påtagliga besvär. Rektal klamydia ger oftast inga symtom om den inte orsakas av genotyp L (*lymfogranuloma venereum*, LGV), men kan utgöra en reservoar för autoinokulation till genitalia hos kvinna. Påvisad klamydia i svalget (som nästan alltid är symtomlös) är ovanlig och sannolikt relativt kortvarig trots att orogenital sexuell kontakt är vanligt förekommande. Både män och kvinnor kan få en reaktiv artrit utlöst av klamydia.

Nyfödda

Barn kan smittas i samband med förlösning och efter några dagar få en konjunktivit, samt efter några veckor en ibland besvärlig pneumoni.

Figur 1. Handläggning vid misstanke om urogenital STI (ej sår, vårtor).



MSM: Män som har sex med män, KI: Klamydia, Gc: Gonorré, Mg: *Mycoplasma genitalium*, ¹Anamnesuppgifter om land och risktagande påverkar val av prover, ²Se Socialstyrelsen: Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner, ³Leukocytos verifierad genom mikroskopi eller styrkt av urinsticka.

Diagnostik

Provtagning bör rekommenderas alla som har haft en ny, oskyddad sexuell kontakt det senaste året och/eller som har cervicit- eller uretritbesvär. Ingen som önskar få klamydiatest taget bör nekas detta. Vid mikroskopi av sekret från urinrör, endocervix och vagina påvisas oftast en inflammation som dock är ospecifik eftersom bakterien inte kan påvisas i ljusmikroskopi. Nukleinsyraamplifieringstest, NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*), är den helt dominerande diagnostiken, med mycket hög specificitet och sensitivitet på första urinportionen hos män samt på vaginalprov (som kan tas av kvinnan själv) och eventuellt cervixprov (se lokala provtagningsanvisningar). För kvinnor rekommenderas inte urinprov som enda prov på grund av för låg sensitivitet. Svalgprov vid klinisk misstanke är oftast negativa med NAAT. En orsak kan vara att det är svårt att få tillräckligt med material för analys vid provtagning. Flera detektionssystem har numera kombotest för samtidig detektion av *C. trachomatis* och *N. gonorrhoeae*.

Hos MSM bör förutom urinprov också prov tas från annan lokal eftersom många infektioner inte fångas upp med enbart urinprov. Cirka en fjärdedel av MSM med klamydia har anala symtom, enligt ett material från Venhälsan i Stockholm. MSM har ibland klamydia i svalget och det förekommer att bakterien hittas enbart i svalget.

Handläggning

Klamydia omfattas av smittskyddslagen (se inledande avsnitt om denna). Den smittade rekommenderas att avstå från oskyddad sex tills behandling har genomförts och besvärsfrihet nåtts.

”Klinisk antibiotikaresistens hos klamydia är mycket ovanlig”

Antibiotikabehandling och resistensproblematik

Indikation för antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling är indicerad i följande fall:

- Nukleinsyra från *C. trachomatis* påvisad.
- Klinisk bild med påtagliga uretritsymtom verifierat mikroskopiskt eller med urinsticka; förekomst av ökat antal polymorfnukleära leukocyter.
- Kliniska och mikroskopiskt verifierade tecken på cervicit eller endometrit samt epidemiologisk misstanke om STI.
- Misstanke om salpingit grundad på klinisk undersökning, mikroskopi och eventuell annan metod, såsom laparoskopi.
- På epidemiologisk grund behandlas efter provtagning aktuell(a) partner till person med konstaterad klamydia där det förekommit flera oskyddade sexuella kontakter senaste månaden.
- Ensidig konjunktivit eller monoartrit med samtidigt förekommande tecken på uretrit eller cervicit, mikroskopiskt eller kliniskt.

- Kliniskt verifierad epididymit med samtidig mikroskopiskt verifierad uretrit.
- Epidemiologisk misstanke och, vid proktoskopisk undersökning, tecken på proktit. Hos MSM bör LGV övervägas och, om positivt NAAT, kompletterande diagnostik görs med genotypning innan behandling förskrivs.
- Spädbarn yngre än en månad med konjunktivit eller pneumoni där modern har en konstaterad klamydiainfektion.

Klinisk antibiotikaresistens är mycket ovanlig, men i laboratoriemiljö kan antibiotikaresistens via olika mekanismer selekteras, beroende på antibiotikatyp. Senare studier har påvisat sämre klinisk effekt med makrolider (azitromycin givet som engångsdos) vid rektal klamydia än vid behandling med tetracyklinpreparat. Det har funnits en tradition i Sverige att behandla klamydiakonjunktivit hos vuxna med förlängd doxycyklinkur, men det finns inget vetenskapligt underlag för detta.

I Sverige finns sedan 1960-talet en tradition att ge en längre behandling, men med lägre totaldos av doxycyklin än vad som brukar ges i övriga länder. Doxycyklin (1 g) har jämförts med andra antibiotika med erkänd effekt på klamydia, och likvärdig och bra effekt har kunnat påvisas i ett fåtal studier. Därför rekommenderas inte heller något rutinmässigt kontrollprov efter behandling. Det kan dock vara aktuellt att ta kontrollprov vid misstanke om dålig följsamhet till behandling. Klamydia är vanligare hos en person som under det senaste året har behandlats för klamydia. Vanligaste orsaken är reinfektion, även om det inte kan uteslutas att persisterande infektion ibland förekommer.

Vid okomplicerad genital klamydiainfektion

- Doxycyklin peroralt 100 mg 2 × 1 första dagen och 100 mg × 1 i ytterligare 8 dagar (Rekommendationsgrad D), alternativt doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 1 vecka (Rekommendationsgrad A) är förstahandsalternativ.
- Vid stark UV-exposition, exempelvis under sommaren i Sverige eller vid solsemester utomlands, kan peroralt lymecyklin 300 mg × 2 i 10 dagar eller peroralt oxitetracyklin 250 mg 2 × 2 i 10 dagar ges (Rekommendationsgrad D).
- För att undvika resistensutveckling hos *M. genitalium* bör azitromycin 1 g peroralt som engångsdos endast användas om infektion med *M. genitalium* har uteslutits och om ingen av ovanstående alternativa behandlingar kan användas (Rekommendationsgrad A).

Vid extragenital klamydiainfektion, inklusive konjunktivit

- Doxycyklin peroralt 100 mg 2 × 1 första dagen och 100 mg × 1 i ytterligare 8 dagar (Rekommendationsgrad D), alternativt doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 1 vecka (Rekommendationsgrad D).

Under graviditet

- Förstahandsval är doxycyklin peroralt enligt ovan till och med graviditetsvecka 12, och azitromycin 1 g peroralt som engångsdos efter graviditetsvecka 12 (Rekommendationsgrad D).
- Amoxicillin 500 mg × 3 peroralt i 1 vecka (kan ges under hela graviditeten) (Rekommendationsgrad B). Viss teoretisk risk för persisterande infektion (Rekommendationsgrad D).

Vid graviditet bör alltid behandlingskontroll göras 4–5 veckor efter påbörjad behandling (Rekommendationsgrad D).

Hos nyfödda (konjunktivit/pneumoni)

- Erytromycin 50 mg/kg/dag peroralt, uppdelat på 4 doser, i 14 dagar (Rekommendationsgrad B).

Vid komplikation*Salpingit i öppenvård*

- Doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 2 veckor tillsammans med metronidazol 400 mg × 2 peroralt i 10 dagar (Rekommendationsgrad B). Vid stark misstanke om gonorré ges tillägg av ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos (observera att det innehåller lidokain) (Rekommendationsgrad D).

Epididymit

- Doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 10 dagar (Rekommendationsgrad B). Vid stark misstanke om gonorré ges även ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos (observera att det innehåller lidokain) (Rekommendationsgrad D).

Lymfgranuloma venereum (LGV)**Epidemiologi**

Lymfgranuloma venereum (LGV) är en sexuellt spridd infektion, orsakad av tre invasiva genotyper (L1, L2 eller L3) av *Chlamydia trachomatis*. LGV har tidigare ansetts vara en ”tropisk” sjukdom, men 2003 rapporterades ett utbrott från Nederländerna bland MSM. Därefter började LGV spridas i flera europeiska länder och då nästan uteslutande bland MSM i storstäder. De allra flesta fall drabbar MSM med högt riskbeteende, ofta i sexuella nätverk med internationella kontakter. Få fall har rapporterats hos heterosexuella, och då de sexuella nätverken för MSM och heterosexuella är åtskilda är risken för allmän spridning i nuläget liten.

I Sverige påvisades 2004 enstaka fall av LGV bland MSM med rektal klamydia. Därefter har antalet gradvis ökat och

2013 påvisades drygt 20 fall. Sjukdomen har övergått från enstaka importfall till inhemsk spridning bland högrisktagande MSM, främst i Stockholm. Sedan 2007 har omkring ett hundratal fall av LGV diagnostiserats i Stockholm och över 90 % har varit anorektal LGV. Övriga har haft genitala sår och svullna lymfkörtlar i ljumskarna. Medianåldern var 42 år och cirka 80 % var hiv-positiva vid LGV-diagnosen.

”Kunskap om LGV är avgörande för korrekt och tidig diagnos”

Klinik

Kunskap om LGV är avgörande för korrekt och tidig diagnos och LGV ska alltid finnas med bland differentialdiagnoserna vid proktit. En obehandlad LGV-infektion kan ha tre stadier och inkubationstiden varierar mellan 3 och 30 dagar.

Primärlesion

Primärlesionen sitter vanligen anogenitalt och kan vara oansenlig, som en liten papel eller ett ytligt sår, och snabbt läka. Detta kan kliniskt vara svårt att skilja från syfilis. LGV kan undantagsvis orsaka sår i svalget och faryngit. Den vanligaste manifestationen hos MSM är hemorragisk proktit med rektal smärta, tenesmer, blödning, slembildning och förstoppning. Feber och allmänpåverkan kan förekomma. Asymtomatisk rektal LGV har rapporterats i 5–27 % av påvisade LGV-infektioner.

Sekundär lymfadenit (bubo)

Regional spridning ger lymfkörtelsvullnad i ljumskar, femoralt och pararektalt. Ofta föreligger rodnad, svullnad och ömhet i omgivande vävnad. Spontan ruptur och fistelbildning kan förekomma. Lymfadenopatin utvecklas dagar till veckor efter primärlesionen och är ofta associerad med feber, allmänsymtom och ibland leverpåverkan.

Tredje stadiet eller genito-anorektalt syndrom

Hos enstaka obehandlade patienter sker spridning med kronisk inflammation och destruktion av retroperitoneala körtlar, lymfkärl och anogenital vävnad. Detta kan leda till svår proktit, proktokolit, fistlar, strikturer, fibros och ärrbildning, en sjukdomsbild som kan likna Crohns sjukdom eller koloncancer. Biopsi med PAD kan krävas för diagnos. Destruktio-



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

nen av lymfkörtlar kan orsaka genitalt ödem (elefantiasis) och kronisk varbildning.

Samsjuklighet med andra STI, till exempel syfilis, hepatit C och hiv, är vanligt vid rektal LGV. Ofta har LGV-diagnos ställts först efter viss *doctor's and patient's delay*.

Diagnostik

För diagnos krävs detektion av specifikt LGV-DNA. Först görs analys av *C. trachomatis* med rutinmetod vid lokalt laboratorium. Sådana testsystem påvisar alla genotyper, men kan inte skilja LGV från annan klamydia. Extraherad nukleinsyra eller originalprov skickas till hänvisningslaboratoriet vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. LGV-diagnostik är endast meningsfull då en klamydiainfektion är påvisad och kan utföras på prov från urin, rektum, sår, lymfkörtel (aspirat) eller tarmvävnad. Diagnosen kan även misstänkas utifrån histologisk bild i vävnadsprov. Prov för herpes och syfilis ska också alltid tas vid anogenitala sår.

Handläggning

LGV är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen. Det är viktigt att det tydligt framgår att det rör sig om LGV och inte om vanlig klamydia. Handläggningen bör ske av eller i samråd med venereologisk expertis. Kompletterande smittskyddsanmälan ska ske när LGV är konstaterat. Patienten ska informeras om att LGV är en allvarlig, smittsam sexuellt överförd infektion som är möjlig att bota med antibiotika. Patienten rekommenderas att avstå från sex tills utläkning är verifierad. Samtal bör föras med målsättningen att minska sexuellt risktagande. Det är också viktigt att poängtera att kondom skyddar mot LGV och annan STI när hiv-positiva MSM har sex med varandra. Det är viktigt att informera om det starka sambandet med hiv och andra allvarliga STI. Testning för hiv, syfilis och hepatit C bör upprepas vid initialt negativa utfall. Smittspårning ska utföras av utbildad person.

”Behandlingen är densamma för hiv-positiva som för hiv-negativa”

Behandling

LGV-infektionen kräver högre dos och längre behandlingstid än vanlig klamydia. Tidig behandling är viktig för att minska risken för övergång i den kroniska fasen. Vid kroniska fall krävs ibland behandlingstider på mer än tre veckor och behandling med olika antibiotika. Fluktuerande lymfadeniter bör tömmas med aspiration efter lokalbedövning. Kirurgi är kontraindicerad på grund av komplikationsrisken.

Förstahandsval är doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 3 veckor (Rekommendationsgrad B). Alternativ behandling (till exempel vid överkänslighet mot tetracykliner) är erytromycin 500 mg × 4 peroralt i 3 veckor (Rekommendationsgrad B).

Behandlingen är densamma för hiv-positiva som för hiv-negativa, men interaktionsrisk med vissa hiv-läkemedel måste beaktas.

Uppföljning

LGV-symtomen börjar gå tillbaka inom 1–2 veckor från behandlingsstart. Alla patienter ska följas kliniskt tills de är symtomfria, vilket kan dröja upp till 3–6 veckor i komplicerade fall. Kontrollprov efter behandling bör tas 2–4 veckor efter avslutad kur.

Mycoplasma genitalium

Epidemiologi

Eftersom *Mycoplasma genitalium* inte omfattas av smittskyddslagen och därför inte rapporteras saknas svensk nationell statistik. Studier talar för att infektion med *M. genitalium* kan vara nästan lika vanlig som klamydia.

Klinik

M. genitalium liknar i många avseenden klamydia och har visat sig kunna orsaka samma typ av komplikationer. Inkubationstiden bedöms vara längre än för klamydia, på grund av långsam bakterietillväxt, och uppskattas till 10–14 dagar. Symtomen går kliniskt inte att skilja från klamydia och kan vara sparsamma. Majoriteten av de infekterade är symtomfria.

Hos mannen

M. genitalium orsakar primärt uretrit. Vanliga symtom är urinrörssveda samt flytning från urinröret. Otillräcklig behandling kan leda till komplikationer som kronisk uretrit, balanit och epididymit.

Hos kvinnan

M. genitalium orsakar primärt uretrit och cervicit. Otillräcklig behandling av *M. genitalium* kan leda till uppåtstigande infektion med endometrit, salpingit och tubarfaktorinfertilitet.

Extragenitala symtom

Autoinokulation kan orsaka konjunktivit. Reaktiv artrit förekommer, i frekvens troligen som vid klamydia. Bakterien har påvisats i rektalslemhinna men proktit har inte påvisats.

Diagnostik och provtagning

Laboratoriediagnostik av *M. genitalium*, liksom av *C. trachomatis* och *N. gonorrhoeae*, baseras på NAAT med hög specificitet. Den höga sensitiviteten möjliggör icke-invasiv provtagning. För män tas förstaportionsurin och för kvinnor vaginalprov (som kan tas av kvinnan själv). Bakteriemängden vid provtagning för infektion med *M. genitalium* är 1/100 jämfört med klamydia, vilket kan innebära risk för falskt negativt resultat. Urinprov bör inte användas som enda prov för kvinnor. Se lokala provtagningsanvisningar.

Provtagningsindikation

Nuvarande kunskaper om komplikationer orsakade av *M. genitalium* är inte tillräckliga för att motivera samma frikostiga provtagning som rekommenderas vid klamydia.

Prov tas om möjligt först 10–14 dagar efter misstänkt smittotillfälle, på grund av lång inkubationstid (för att undvika falskt negativt prov).

Rutinmässig provtagning rekommenderas vid:

- subjektiva symtom på uretrit och cervicit om klamydia-prov är negativt, och vid kvarstående besvär efter klamydiabehandling
- konstaterad infektion med *M. genitalium* hos partner.

Vid följande rekommenderas provtagning utifrån anamnes:

- konjunktivit
- utredning av endometrit/salpingit, infertilitet, balanit, epididymit, artrit och eventuellt prostatit.

Provtagning kan övervägas vid blödningssrubbnings, upprepad UVI och vid oklara genitalla symtom, om klamydia uteslutits.

Handläggning vid påvisad infektion

Antibiotikabehandling ges enligt nedan. Den smittade rekommenderas att avstå från oskyddat sex under 7 dagar från påbörjad behandling och till besvärslöshet.

Eftersom *M. genitalium* inte lyder under smittskyddslagen behöver det ej anmälas. Det finns inga regler som medger kostnadsfrihet vid behandling av *M. genitalium*.

Aktuell(a) partner bör provtas och behandling ges vid positivt provsvar.

Antibiotikabehandling och resistensproblematik

Makroliden azitromycin är förstahandsalternativ vid behandling av *M. genitalium*. Observera att förlängd behandling, i 5 dagar, måste ges för att minska risken för resistensutveckling.

Makrolidresistens induceras hos *M. genitalium* i upp till 100 % vid behandlingssvikt med azitromycin 1 g peroralt som engångsdos. Andelen resistenta infektioner i olika länder samvarierar med användandet av azitromycin 1 g och är högst på Grönland (100 %). Resistensnivån i Sverige uppskattas till 10–15 % (få studier finns). Även mot andrahandsmedlet moxifloxacin (kinolon) har resistens beskrivits.

Tänkbara övriga behandlingsalternativ saknas i stort. Ett licenspreparat förskrivs på specialistkliniker, hitintills i enstaka fall.

Undvik engångsdos 1 g azitromycin peroralt som behandling av *M. genitalium*, liksom vid behandling av övrig misstänkt eller säkerställd STI!

Vid okomplicerad genitall infektion

Azitromycin peroralt 500 mg × 1 första dagen följt av 250 mg × 1 i 4 dagar (så kallad förlängd behandling; Rekommendationsgrad B). Vid behandlingssvikt med azitromycin ska reinfektion uteslutas. Vid misstänkt makrolidresistens är resistensdiagnostik av värde.

Vid påvisad makrolidresistens rekommenderas kontakt med STI-mottagning. Peroralt moxifloxacin 400 mg × 1 i 7 dagar kan ges (Rekommendationsgrad C). Observera att levertoxicitet och resistensutveckling har rapporterats vid behandling med moxifloxacin.

Vid samtidig klamydia

Om ingen behandling givits primärt rekommenderas azitromycin peroralt 500 mg × 1 första dagen följt av 250 mg × 1 i 4 dagar (Rekommendationsgrad D). Denna azitromycindosering vid klamydia är inte bekräftad med studier men konsensus för den föreligger hos svenska venereologer.

”Vid påvisad makrolidresistens rekommenderas kontakt med STI-mottagning”

Under graviditet

Antibiotikabehandling ska om möjligt undvikas under första trimestern. Därefter kan azitromycin ges enligt ovan som vid okomplicerad infektion (Rekommendationsgrad D).

Vid amning

Avvakta om möjligt tills amningen avslutats. Erytromycin i hög dos, 500 mg × 4 peroralt i 10 dagar kan prövas om makrolidresistens uteslutits (Rekommendationsgrad D).

Vid extragenital *Mycoplasma genitalium*

Behandling som vid okomplicerad infektion (Rekommendationsgrad D).

Vid komplikationer

Kunskaper om komplikationer och behandling av dessa är otillräckliga. Förlängd behandlingstid med azitromycin 500 mg dag 1, följt av 250 mg dag 2–10 (14) rekommenderas (Rekommendationsgrad D).

Uppföljning

Kontroll tidigast fyra veckor efter påbörjad behandling rekommenderas vid kvarstående besvär eller om tetracyklin eller otillräcklig azitromycinbehandling givits primärt (Rekommendationsgrad B).

Gonorré

Epidemiologi och resistensproblematik

WHO beräknade år 2008 att drygt 100 miljoner människor årligen smittas av gonorré, och ungefär lika många av klamydia. Dessa är de vanligaste sexuellt överförbara bakteriella infektionerna i världen. I Sverige är gonorré sedan 1912 en anmälningspliktig sjukdom enligt smittskyddslagen. Som mest diagnostiserades 40 000 fall årligen (1970), men incidensen minskade därefter till som lägst kring 200 fall per år i mitten av 1990-talet. Under 2000-talet har gonorré åter blivit vanligare och ökade till 1 114 fall år 2013. Inhemsk smittspridning förekommer idag såväl bland unga heterosexuella personer som bland MSM. Idag har majoriteten av

såväl kvinnorna som männen blivit smittade i Sverige och inte utomlands. Ett stort tillkommande problem med gonorréinfektion är den tilltagande antibiotikaresistensen. Sedan antibiotika började användas för behandling av gonorré på 1930-talet har bakterien visat en extraordinär förmåga att förändra sig genetiskt och att utveckla höggradig resistens mot i stort sett alla antibiotika som introducerats för behandling. Under de senaste åren har även klinisk resistens mot cefalosporiner av bredspektrumtyp, såsom cefixim och ceftriaxon, påvisats i flera länder, däribland Sverige. Idag är resistenssituationen i Sverige lika allvarlig som i omvärlden. Denna utveckling är mycket oroande. Man fruktar att gonorré inom en inte särskilt avlägsen framtid kan bli obehandlingsbar om inte nya antibiotika utvecklas och tas i bruk. Därför har flera internationella behandlingsriktlinjer nyligen infört kombinationsbehandling med två olika antibiotika som rekommenderad standardbehandling.

”Idag är resistenssituationen för gonorré lika allvarlig i Sverige som i omvärlden”

Klinik

Genital gonorré hos mannen

Uretrit är den vanligaste manifestationen av gonorré. Inkubationstiden är vanligen 2–5 dagar, men kan variera från 1 till 14 dagar. En flytning ses, som i det typiska fallet blir purulent och riklig. Ofta föreligger också sveda vid miktion. Uppskattningsvis en fjärdedel av patienterna får endast sparsam flytning. Asymtomatisk infektion är ovanlig hos män (< 10 %).

En uppåtstigande infektion kan leda till epididymit, prostatit och vesikulit. Epididymit är vanligen unilateralt och kan ge symtom som svullnad, rodnad och ömhet på den engagerade sidan. Flertalet har också samtidiga uretritsymtom. Hos MSM är gonorré i svalg och rektum ungefär lika vanligt som i uretra.

Genital gonorré hos kvinnan

Cervicit är den vanligaste manifestationen av gonorré. Inkubationstiden hos kvinnan är svårare att ange och troligen mer variabel än hos mannen, men de flesta som utvecklar lokala symtom gör det inom 10 dagar. Symtom på cervicit kan vara ökad vaginal flytning samt olaga blödning. Vid uretrit förekommer även sveda vid miktion. Kolonisation av uretra ses endast hos 70–90 % av kvinnor med genital infek-

tion, vilket medför att urin inte är idealt provmaterial för kvinnor. Asymtomatisk infektion är vanligt (> 50 %).

En allvarlig komplikation är uppåtstigande infektion med endometrit och/eller salpingit. Den senare kan orsaka infertilitet, extrauterin graviditet och kronisk buksmärta. Salpingit förekommer hos uppskattningsvis 10–20 % av kvinnor med gonorré. Symtom på salpingit kan vara feber och lågt sittande buksmärta.

Förutom salpingit är bartolinit den vanligaste komplikationen hos kvinnor. Denna infektion är oftast ensidig och ger en svullnad av inre blygdläppen på den aktuella sidan.

Svalggonorré

Bland patienter med gonorré ses infektion i svalget hos 3–7 % av heterosexuella män, hos 10–20 % av heterosexuella kvinnor och hos 10–25 % eller mer hos MSM. Över 90 % av de patienter som har gonorré i svalget saknar symtom.

Rektal gonorré

Rektalslemhinnan är infekterad hos 35–50 % av kvinnor med gonorroisk cervicit och den är vanligt infektionsfokus hos män som har receptiva anala samlag. Den är enda infektionslokal hos cirka 5 % av kvinnor som har gonorré. Hos kvinnor förekommer rektal gonorré utan kännedom om anal penetration. De flesta fall förmodas bero på perianal kontamination av infekterat vaginalsekret. Bland män som har receptiva anala samlag beror rektal gonorré vanligen på direkt inokulation, men indirekt smitta förekommer via infekterat sekret på fingrar. Rektal gonorré ger oftast inga symtom, men proktoskopi avslöjar många gånger ett muköst eller purulent exsudat.

Gonorré hos gravida

Under graviditet är asymtomatisk infektion mycket vanlig. Risk finns för endometrit efter förlossning.

Gonorrékonjunktivit hos vuxna

Konjunktivit är en ovanlig komplikation som oftast beror på autoinokulation från en genital infektion. Infektionen kan leda till ulceration av hornhinnan.

Gonorrékonjunktivit hos nyfödda

Idag är detta ett ovanligt tillstånd. Infektionen överförs vid förlossning. Inom 2–5 dagar efter förlossningen utvecklas en purulent konjunktivit.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2015 finns på www.lakemedelsverket.se

Disseminerad gonokockinfektion

Disseminerad gonokockinfektion (DGI) ses vid mindre än en procent av infektionerna och ger oftast inga genitala symtom. Symtom vid DGI är feber, akut artrit och hudlesioner. Främst drabbas stora leder som knän, armbågar, hand- och fotleder.

Diagnostik

Gonorrédiagnostik kan utföras genom direktmikroskopi av bedömare med vana av att granska uretrautstryk. Främst mikroskoperas utstryk från uretra hos män. Laboratorie-diagnostik sker med NAAT-test och gonorréodling. Vid NAAT-tester används första portionen urin från män och från kvinnor används vaginalprov (som kan tas av kvinnan själv) eller cervixprov (se lokala provtagningsanvisningar). För kvinnor rekommenderas inte urinprov som enda prov. För att säkerställa diagnosen krävs att ett konfirmerande NAAT-test, med annan målgen hos *N. gonorrhoeae*, utförs av laboratoriet på samma prov. Orsaken till detta är att det i normalfloran finns andra *Neisseria*-arter och dessa kan korsagera med NAAT-testerna för *N. gonorrhoeae*. Detta gäller särskilt vid extragenital provtagning. Ett odlingsprov som är positivt för *N. gonorrhoeae* säkerställer också diagnosen. Odlingsdiagnostiken har dock lägre sensitivitet än NAAT-testerna, framför allt vid asymtomatisk genital infektion och för extragenitala prover.

I samtliga kliniskt misstänkta fall och NAAT-verifierade fall måste odlingsprov tas för isolering av *N. gonorrhoeae* för att möjliggöra resistensbestämning. Pinnprov för odlingsdiagnostik tas från cervix, uretra, rektum och svalg, enligt vägledning av sexualanamnes. Snabb och adekvat transport av odlingsproverna till laboratoriet är en avgörande faktor för att kunna hålla hög sensitivitet i odlingen. Vid misstanke om extragenital gonorré bör provtagning ske av eller i samråd med läkare med venereologisk kompetens.

”Behandling och smittspårning av gonorré bör ske på eller i samråd med enhet med venereologisk kompetens”

Handläggning

Behandling och uppföljning innefattande smittspårning av gonorré bör ske på enhet med venereologisk kompetens eller i samråd med sådan enhet. Eftersom gonorré är en allmänfarlig sjukdom enligt smittskyddslagen sker undersökning, diagnostik och behandling utan kostnad för patienten.

I flertalet landsting/regioner erhålls rutinmässig gonorrétestning kombinerat med klamydiatestning, vilket medför provtagning för gonorré utan specifik frågeställning. Sexualanamnes vägleder varifrån specifikt prov för gonorré ska tas. Skäl att misstänka gonorréinfektion hos patienter utan karakteristiska symtom kan exempelvis vara

- sex med person som har/har haft en diagnostiserad gonorré

- ny eller tillfällig sexuell kontakt med person från område med hög gonorréförekomst
- MSM
- akut epididymit (< 40 år)
- akut salpingit.

Aktuell(a) stadigvarande partner till patient med gonorré behandlas efter provtagning, utan att provsvar inväntas. Tillfälliga partner provtas och får behandling vid positivt provsvar. Den smittade rekommenderas att avstå från oskyddat sex tills han/hon har konstaterats vara framgångsrikt behandlad.

Antibiotikabehandling

Behandling av gonorré bör ske på enhet med venereologisk kompetens eller i samråd med sådan enhet. Odling måste alltid tas innan behandling påbörjas.

Indikation för behandling

Antibiotikabehandling är indicerad under följande omständigheter:

- Positiv gonorréodling.
- Positivt NAAT (laboratoriekonfirmerat med två olika målgener).
- På epidemiologisk grund, det vill säga aktuell(a) stadigvarande partner till patient med konstaterad gonorré. Även NAAT-prov behöver tas på partner.
- Klinisk bild som inger stark misstanke om gonorré.
- Intracellulära diplokokker i metylenblått- eller Gramfärgat utstryk från genital lokal påvisade i preparat granskat av erfaren bedömare.

N. gonorrhoeae har efterhand uppvisat resistensutveckling mot alla antibiotikaklasser som använts. Förekomsten av multiresistenta *N. gonorrhoeae* har lett till att behandling med cefalosporinen ceftriaxon, som har ett brett antibakteriellt spektrum, nu är den enda rekommenderade monoterapi vid okänt resistensmönster.

Vid behandling av okomplicerad anogenital gonorré i Sverige bör monoterapi med ceftriaxon kunna användas även i fortsättningen, förutsatt att noggrann handläggning sker med kontroll efter behandling och smittspårning.

Okomplicerad anogenital gonorré

Förstahandsbehandling

Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos (Rekommendationsgrad D).

Alternativ behandling

Cefixim (licenspreparat) 400 mg peroralt som engångsdos (Rekommendationsgrad D).

Rekommenderas endast om intramuskulär injektion är kontraindicerad eller om patienten motsätter sig sådan. Behandlingsmisslyckanden har rapporterats med cefixim, framför allt vid behandling av gonorré i svalget.

Om aktuell bakteriestam är känslig för kinoloner ges istället ciprofloxacin 500 mg peroralt som engångsdos (Rekommendationsgrad A).

Alternativ behandling vid allergi

Vid anamnes på fastställd cefalosporinallergi eller penicillinafylaxi kan behandling ges med spektinomycin (licenspreparat) 2 g intramuskulärt som engångsdos (Rekommendationsgrad A). I nuläget ses ingen resistens mot spektinomycin, men när preparatet tidigare användes i större utsträckning utvecklades höggradig resistens.

Svalggonorré*Förstahandsbehandling*

Kombinationsbehandling med ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos och azitromycin 2 g peroralt som engångsdos (Rekommendationsgrad D).

Alternativ behandling vid allergi

Vid fastställd cefalosporinallergi eller penicillinafylaxi kan, om bakteriestammen är känslig, behandling ges med engångsdos ciprofloxacin 500 mg peroralt som monoterapi (Rekommendationsgrad D).

Vid fastställd cefalosporinallergi eller penicillinafylaxi i kombination med resistens mot ciprofloxacin, kan engångsdos spektinomycin (licenspreparat) 2 g intramuskulärt ges tillsammans med engångsdos azitromycin 2 g peroralt (Rekommendationsgrad D).

Azitromycin i hög dos ger ibland gastrointestinala biverkningar. Besvären kan lindras genom att azitromycin intas med föda.

”Azitromycin bör inte ges under första trimestern”

Gonorré under graviditet och vid amning

Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos, alternativt spektinomycin (licenspreparat) 2 g intramuskulärt som engångsdos (Rekommendationsgrad D).

Azitromycin bör inte ges under första trimestern med tanke på den ringa erfarenhet som finns av användning av preparatet under graviditet. Azitromycin passerar över i bröstmjölken och rekommenderas inte under amning. Gravida och ammande kvinnor bör inte behandlas med kinoloner.

Gonorréepididymit

Hos patient yngre än 40 år orsakas epididymit vanligen av en sexuellt överförd patogen. Eftersom dubbelinfektion med klamydia förekommer, ges vid verifierad eller starkt misstänkt gonorréinfektion epidemiologisk behandling även för klamydia. Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt ges som engångsdos mot gonorré (Rekommendationsgrad D), samt dessutom doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i 10–14 dagar mot klamydia (Rekommendationsgrad D).

Alternativt till ceftriaxon kan behandling ges med ciprofloxacin 500 mg peroralt som engångsdos, om känslighet för ciprofloxacin påvisats (Rekommendationsgrad D). Denna behandling är dock inte effektiv vid infektion med *M. genitalium*.

Gonorré-salpingit

Oftast är etiologin oklar då behandling sätts in. Såväl *N. gonorrhoeae* som *C. trachomatis*, *M. genitalium* och anaeroba bakterier kan orsaka salpingit. Dubbelinfektion med klamydia förekommer. När agens är okänt ges behandling för att täcka gonorré- och klamydiainfektion samt infektion orsakad av anaeroba bakterier. Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt som engångsdos samt doxycyklin 100 mg × 2 peroralt i kombination med metronidazol 400 mg × 2 peroralt i 14 dagar rekommenderas (Rekommendationsgrad D). Behandlingen täcker inte för infektion med *M. genitalium*. Behandling av salpingit bör skötas av gynekolog.

Gonorrékonjunktivit

Patienten handläggs i samråd med ögonläkare.

Ceftriaxon 500 mg intramuskulärt ges en gång dagligen under 3 dagar. Den längre behandlingen motiveras av att hornhinnan är dåligt vaskulariserad. Vid anamnes på penicillinafylaxi eller cefalosporinallergi ges spektinomycin (licenspreparat) 2 g intramuskulärt en gång dagligen under 3 dagar (Rekommendationsgrad D).

Uppföljning

Kontrollprov tas alltid efter behandling för att identifiera en eventuell reinfektion eller behandlingssvikt. Vid kvarvarande symtom rekommenderas odling för att identifiera kvarstående infektion samt 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 upprepad provtagning efter ytterligare en vecka om NAAT är positivt. Säker evidens för optimal tidpunkt för kontrollprov med NAAT saknas.

Syfilis (lues)**Epidemiologi**

Globalt bedöms cirka 12 miljoner människor årligen smittas med syfilis och kongenital infektion är ett problem i många länder. I Sverige minskade syfilis under 1990-talets slut, men under 2000-talet har det skett en ökning till 200 fall årligen, en utveckling som också har noterats i andra europeiska länder. Syfilis ses främst i storstadsregionerna bland MSM och ofta tillsammans med hiv. Lokal smittspridning hos heterosexuella förekommer också, liksom smitta vid utlandsresor.

Klinik

Infektionen delas i Sverige in i tidig syfilis, med smittotillfälle högst två år före diagnos, och sen syfilis där smittoöverföring skett mer än två år före diagnos. I många andra länder har man satt tidsgränsen till ett år. Indelningen avgör behandling, grad av smittsamhet och om smittskyddsanmälan ska göras.

Smitta sker sexuellt, men även blodsmitta kan förekomma varför blodgivare testas rutinmässigt. Infektionen kan också överföras från infekterad gravid kvinna till fostret. Vid sexu-

ell kontakt räknas endast tidig syfilis som smittsam, medan smitta via blod och smitta till foster även kan ske vid sen syfilis.

Symtomgivande infektioner har följande indelning:

Primär syfilis ger typiskt ett ömt sår med glänsande sårbotten, så kallad *hård schanker*. Såret uppträder på inokulationsstället några veckor efter exposition, oftast genitalt, men kan förekomma även analt och oralt. Ofta ses samtidigt oömma adeniter. Såret brukar läka spontant inom 6–8 veckor. Inkubationstid för sårdebut är 10–90 dagar. Serologin kan initialt vara negativ.

Sekundär syfilis ger makulära, rödbruna hudutslag som är mest utbredda på bålen, men i typiska fall ses utslag även i handflator och på fotsulor. Lesioner i slemhinnan kan ses och dessa är höggradigt infektiösa. I det sekundära stadiet kan patienten vara allmänpåverkad med feber och många organ kan vara engagerade. Symtom vid sekundär syfilis kommer tidigast 4–10 veckor efter debut av primärsåret, som alltså inte alltid har hunnit läka. I detta skede är serologin positiv.

Tertiär syfilis ses numera mycket sällan. Den kan delas in i flera former: benign tertiär syfilis, kardiovaskulär syfilis och neurosyfilis. Den senare kan uppträda även vid tidig infektion.

Kongenital infektion är ovanlig i Sverige, men ses fortfarande i andra delar av världen. Denna kan leda till abort, intrauterin fosterdöd, missbildningar, tidig syfilis (före 2 års ålder) samt sen syfilis (efter 2 års ålder).

”Primär syfilis ger typiskt ett ömt sår, så kallad *hård schanker*”

Diagnostik

Syfilis orsakas av en spiroket, *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, som är specifikt humanpatogen. Bakterien har hittills inte kunnat odlas *in vitro* så diagnostiken bygger på serologi eller i enstaka fall på direktpåvisning. Serologin kan inte skilja mellan syfilis och andra närbesläktade icke veneriska treponematoser som *yaws* och *pinta*.

Serologi

Specifika syfilistester

Dessa påvisar antikroppar riktade mot *T. pallidum* som kommer oftast 1–2 veckor efter primärlesionen. Antikropps-nivån är inte korrelerad till sjukdomsaktivitet och kvarstår oftast livslångt.

Flera olika metoder som påvisar en blandning av IgM- och IgG-antikroppar finns, till exempel kemiluminiscensmetoder och *T. pallidum Passive Particle-Agglutination* (TPPA). Specifika tester som endast påvisar IgM finns. IgM är viktig som markör vid kongenital syfilis då IgM-antikroppar inte överförs via placenta.

Falsk positivitet är ovanligt men förekommer för alla testerna. Kvarstående eller övergående reaktion i endast ett specifikt test bedöms som falskt positivt.

Ospecifika syfilistester

Påvisar ospecifika antikroppar och blir vanligen positiva 1–3 veckor efter primärlesionen. De mest använda testerna är *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) och *Rapid Plasma Reagin* (RPR). Testerna kan vara falskt positiva vid bland annat autoimmun sjukdom, hiv, graviditet och intravenöst missbruk.

VDRL/RPR ska kvantifieras och används för att följa behandlingsresultatet då deras titrar korrelerar till sjukdomsaktivitet, även om negativt test inte utesluter aktivitet. Testerna blir oftast negativa efter behandling men kan kvarstå positiva hos vissa individer. Vid behandling av sen latent syfilis ses ofta avsaknad av titerändring.

Direktpåvisning

Kan användas vid misstanke om syfilissår, då serologin initialt kan vara negativ. NAAT påvisar *T. pallidum* och utförs idag endast vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi utförs på enstaka venerologiska mottagningar.

Neurosyfilis

Inga laborietester kan säkert fastställa neurosyfilis. Positiv VDRL i likvor har hög specificitet men låg sensitivitet. Positiv TPPA i likvor konfirmerar inte diagnosen, utan kan överföras passivt från blodbanan. Men om patienten samtidigt har ökat antal vita blodkroppar i likvor och/eller ökad mängd totalprotein talar det för neurosyfilis. Negativ TPPA i likvor utesluter med stor sannolikhet neurosyfilis. Hos patienter med latent syfilis är diagnosen osannolik om VDRL i serum är negativ.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Hiv

Hiv-positiva personer uppvisar normalt samma serologiska mönster som hiv-negativa men atypiskt förlopp kan ses.

”Prov för andra sexuellt överförda infektioner inklusive hiv bör alltid tas vid syfilisdiagnos”

Handläggning

Då symtomen vid syfilis kan vara oklara bör man vara frikostig med screening genom antikroppsdiagnostik i serum. Misstänkta och konstaterade fall ska skötas på specialistmottagning. Om antikroppstest initialt är negativt och misstanke om syfilis kvarstår ska provtagningen upprepas då det kan ta upp till tre månader till positivt fynd.

Prov för andra sexuellt överförda infektioner inklusive hiv bör alltid tas vid syfilisdiagnos.

Tidig 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, och smittspårning utförs. Se inledande avsnitt om smittskyddslagen.

Behandling

Indikationerna för behandling är vida då det inte finns någon säker markör för utläkning av en syfilisinfektion. Smittotillfälle är ofta svårt att fastställa så vid tveksamhet bör man behandla som vid sen infektion. Effektiv penicillinbehandling blev tillgänglig på 1940-talet och penicillin i injektionsform är fortfarande förstahandsvalet. Kontrollerade, randomiserade studier som uppfyller dagens krav saknas dock. Vid tidig syfilis krävs kontinuerlig penicillin-koncentration i blodet under 7–10 dygn. Vid sen infektion krävs längre behandlingstid. Terapivikt är extremt sällsynt och ingen resistensutveckling har noterats för penicillin.

Azitromycin har i studier visat god effekt, men utveckling av resistens är korrelerad till behandlingssvikt varför preparatet bör undvikas. Doxycyklin peroralt är sämre dokumenterat som behandling men praktisk klinisk erfarenhet finns.

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

- Benzatinpenicillin 2,4 miljoner enheter med tolycain (licenspreparat) som engångsdos har visat god effekt (Rekommendationsgrad B). Behandlingen ges som intramuskulär injektion, 4 ml (1,2 miljoner enheter) i vardera skinkan. Vid till exempel graviditet har rekommendationen varit att upprepa behandlingen efter en vecka för att säkerställa tillräckligt långvarig kontinuerlig penicillin-koncentration i blodet. Praxis vid många mottagningar i Sverige är att ge alla patienter med tidig syfilis en andra dos.
- Prokainpenicillin (licenspreparat) är ett alternativ och ges i dosen 600 000 enheter intramuskulärt en gång dagligen i 10–14 dagar (Rekommendationsgrad B).

Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration

- Förstahandsbehandling är benzatinpenicillin 2,4 miljoner enheter, givet på samma sätt som ovan, intramuskulärt dag 1, 8 och 15 (Rekommendationsgrad B).
- Prokainpenicillin 600 000 enheter intramuskulärt en gång dagligen i 17–21 dagar är ett alternativ (Rekommendationsgrad B).

Neurosyfilis (inklusive ögon- och öronsyfilis)

- Behandlas med bensylpenicillin 10–14 g (motsv. 18–24 miljoner enheter)/dygn intravenöst, fördelat på 4–6 doser (kan även ges som kontinuerlig infusion) i 10 dagar och därefter med benzatinpenicillin, 3 injektioner med en veckas mellanrum som vid sen latent syfilis (Rekommendationsgrad B).

Vid penicillinallergi

- Vid tidig syfilis har peroralt doxycyklin 100 mg × 2 i 14 dagar använts med gott resultat (Rekommendationsgrad B).
- Vid sen syfilis rekommenderas peroralt doxycyklin 100 mg × 2 i 30 dagar (Rekommendationsgrad B).
- Azitromycin 2 g peroralt som engångsdos är en möjlig behandling vid tidig infektion (Rekommendationsgrad B), men bör undvikas då risk för resistensutveckling föreligger.
- Ceftriaxon 1 g intramuskulärt en gång dagligen i 10–14 dagar har också använts vid tidig infektion. Vetenskaplig dokumentation för denna behandling saknas, liksom fastställd behandlingstid vid sen syfilis.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2015 finns på www.lakemedelsverket.se

- Vid neurosyfilis och penicillinallergi rekommenderas enligt europeiska riktlinjer (daterade år 2008) peroralt doxycyklin 200 mg × 2 i 28 dagar.
- Desensibilisering för penicillin kan också vara en möjlighet.

I de fall man är tvungen att välja annat antibiotikum än penicillin är det extra viktigt att följa utläkningen serologiskt.

Vid penicillinallergi hos gravid kvinna

Benzatinpenicillin är förstahandsbehandling även vid graviditet (Rekommendationsgrad B). Något säkrat behandlingsalternativ till penicillin finns inte. Penicillinallergin bör om möjligt uteslutas eller bekräftas med radioallergosorbent test (RAST) och hudtest.

- Om inte anafylaktisk penicillinreaktion förekommit rekommenderas (under initial övervakning) ceftriaxon intramuskulärt en gång dagligen i 10–15 dagar (Rekommendationsgrad C).
- Under första trimestern bör man kunna ge peroralt doxycyklin enligt dosering ovan.
- Erytromycin kan vara ett alternativ efter första trimestern, men detta blir fall för specialistbedömning.

Behandling vid samtidig hiv-infektion

Vid primär, sekundär och tidig latent syfilis (= tidig syfilis) talar befintliga studier för att behandling kan ges på samma sätt som för icke hiv-infekterade (Rekommendationsgrad B). Vid hiv krävs en ökad observans för möjlig neurosyfilis.

Jarisch-Herxheimer reaktionen

Detta är en feberreaktion som uppträder inom 24 timmar efter inledd behandling, orsakad av en immunologisk reaktion på sönderfallande antigen. Denna reaktion är vanligast vid tidig syfilis (50–70 %) och brukar klinga av inom ett dygn. Vid behov kan paracetamol ges. Hos gravida kan pre-maturt värkarbete utlösas.

Uppföljning

Uppföljning görs med VDRL/RPR vid 3, 6 och 12 månader och i vissa situationer även efter 24 månader. Om VDRL/RPR primärt är negativ kan patienten avskrivas direkt efter behandling. Vid sen latent syfilis kan ibland en oförändrad, låg kvarstående VDRL-titer ses efter adekvat behandling och här kan kontrollerna avslutas tidigare.

Vid neurosyfilis undersöks att cellantalet i likvor normaliserats efter 6–12 månader.

Ordlista

DGI	dissiminerad gonokockinfektion
LGV	lymfogranuloma venereum
MSM	män som har sex med män
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
RAST	radioallergosorbent test
RPR	Rapid Plasma Reagin (syfilistest)
STI	sexuellt överförbara infektioner ("sexually transmitted infections")
TPPA	T. pallidum Passive Particle-Agglutination
UVI	urinvägsinfektion
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory (syfilistest)

Kvalitetsgradering av evidens

(Efter NHS Research and Development, www.cebm.net)

1a systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet

1b minst en stor randomiserad kontrollerad studie

1c "allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla

2a systematisk analys av kohortstudier med homogenitet

2b individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc)

2c "utfallsstudier" ("outcomes research")

3a systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet

3b individuella fall-kontrollstudier

4 fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet

5 expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

A Baserad på evidensgrad 1a, b eller c

B Baserad på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b

C Baserad på evidensgrad 4

D Baserad på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Överläkare Carin Anagrius
STD-mottagningen
Falu lasarett
791 29 Falun

Dr Julia Barroso
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Biträdande smittskyddsläkare Lars Blad
Smittskyddsenheten
Landstinget Västernorrland
864 31 Matfors

Docent Anders Blaxhult
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Överläkare, med.dr Göran Bratt
Venhälsan/Infektion
Södersjukhuset, Venhälsan
118 83 Stockholm

Med. dr Torsten Berglund
Folkhälsomyndigheten
171 82 Solna

Överläkare, med.dr Carina Bjartling
VO Kvinnosjukvård
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Docent Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Lars Falk
Hudkliniken
Landstinget i Östergötland
581 85 Linköping

Docent, smittskyddsläkare Hans Fredlund
Laboratoriemedicinska länskliniken
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Björn Herrmann
Klinisk mikrobiologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Karin Jung
Klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetslaboratoriet
171 77 Stockholm

Apotekare Ulrika Jonsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Peter Lidbrink
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Infektionsläkare, med.dr, klinisk utredare Anders Lignell
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Lena Marions
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Dr Susanna Milisic
S:t Eriks Vårdcentral/ Sesam City
Fleminggatan 24
112 82 Stockholm

Överläkare, biträdande smittskyddsläkare Peter Nolskog
Smittskydd Västra Götaland
Kärnsjukhuset
541 85 Skövde

Allmänläkare Christer Norman
Folkhälsomyndigheten
171 82 Solna

Docent, överläkare Elisabet Nylander
Hud och STD-kliniken
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Överläkare Tomas Richtnér
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Assistent Elisabeth Rubbetoft
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, med.dr Petra Tunbäck
Verksamheten för Hud- och Könssjukvård
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/SU
Gröna stråket 16
413 45 Göteborg

Docent Magnus Unemo
Laboratoriemedicinska länskliniken
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro

Docent, överläkare Arne Wikström
Hudkliniken
Karolinska sjukhuset Solna
171 76 Stockholm

Epidemiolog Inga Velicko
Folkhälsomyndigheten
171 82 Solna



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se