

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Seksuelt overførte infektioner Udredning og behandling

Af Kristina Melbardis Jørgensen* og Helle Kiellberg Larsen*

Generelt om seksuelt overførbare infektioner

Siden 2004 er der sket en kraftig stigning i antallet af registrerede seksuelt overførte infektioner (SOI) som gonorré, klamydia og syfilis (se Figur 1). De faktiske tal er utvivlsomt højere, da mange ikke bliver testet. Stigningen er set efter introduktionen af den antiretrovirale hiv-medicin i 1996 og kan ses som et udtryk for ubeskyttet sex. En undersøgelse fra Sex & Samfund i 2015 viste, at 37% af de 15-19-årige og 56% af de 20-24-årige ikke ville afbryde et begyndende samleje, hvis de var sammen med en ny partner og ikke havde kondom. En undersøgelse fra 2010 blandt 180.000 mænd-der-har-sex-med-mænd (MSM) i Europa viste, at 67% havde haft sex med en eller flere *non-steady* partnere i det sidste halve år, hvoraf 39% havde haft ubeskyttet analsex. Der er således fortsat et stort behov for en præventiv indsats omkring brug af kondom i både det heteroseksuelle og det homoseksuelle miljø.

Anamnese

Ved udredning af SOI foretages anamnese og risikostratificering for at beslutte, hvilke prøver der er relevante i den givne situation.

Der bør spørges ind til:

- sidste ubeskyttede samleje
- antal partnere, fx i det sidste halve år
- partners nationalitet
- seksuel orientering
- nylig antibiotikakur, der kan påvirke testresultaterne
- seksuel risikoadfærd (swingermiljøer, pornoindustri, prostitution)
- ubeskyttet sex med lokalbefolkning i/ fra højdemiske lande for SOI
- tidligere SOI for at afdække allerede kendt hiv-infektion, hepatitis eller tidligere syfilissmitte.

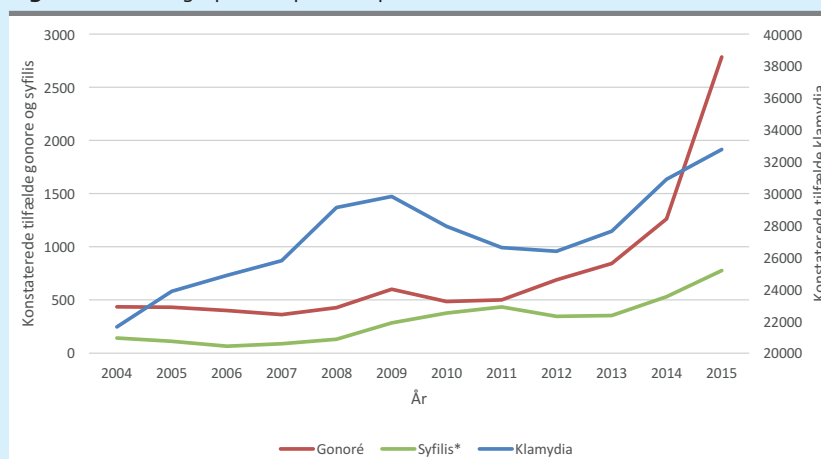
Smitteopsporing er vigtig for at reducere udbredelse af SOI. I Tabel 1 vises forslag til udredning af kønssygdomme.

Seksuelt overførte infektioner, der giver udflåd og dysuri

Den hyppigste årsag til udflåd blandt kvinder, der henvender sig med udflåd fra vagina, er candidiasis. Ligeledes kan bakteriel vaginose forårsage udflåd. Disse tilstande er ikke udtryk for SOI og beskrives ikke nærmere.

I det følgende beskrives de enkelte SOI. Vedrørende inkubationstid, behandling og problemer etc. henvises primært til tabellerne.

Figur 1. Udvikling i påviste positive prøver.



Vedrørende data og disses baggrund: se venligst den fulde artikel på IRF's hjemmeside.

*) Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Gonorré

Gonorré (GK) forårsages af *Neisseria gonorrhoeae*. Blandt opgjorte GK-tilfælde i 2015 var 59% hos mænd. *N. gonorrhoeae* forårsager dysuri og udflåd, der oftest er purulent, men infektionen er asymptomatisk hos ca. 50% af kvinderne og under 10% af mændene. *N. gonorrhoeae* kan også findes i rectum og fauces – oftest uden symptomer. Kompliserede forløb for GK kan være konjunktivitis, salpingitis og epididymitis. Meget sjældent opstår dissemineret infektion med spredning til fx led.

Vedrørende behandling og partneropsporing, se Tabel 2. Der er hyppigt fluoroquinolonresistens, og denne behandling bør derfor kun gives, når der foreligger resistensbestemmelse. Kompliceret GK, fx sværere salpingitis eller dissemineret infektion: indlæggelse til længerevarende intravenøs behandling med ceftriaxon i høje doser.

Nongonorroisk urethritis/cervicitis

Den hyppigste årsag er klamydia. Andre årsager er *Mycoplasma genitalium* samt *Trichomonas vaginalis*. Sidstnævnte er særdeles hyppig på verdensplan, men sjælden i Danmark og behandles kun kort i denne oversigt.

Klamydia

Klamydia (KM) skyldes *Chlamydia trachomatis* serovar D-K. KM-tilfældene i 2015 fordelte sig med 40% mænd og 60% kvinder, oftest i aldersgruppen 15-29 år.

Inkubationstid: 5-21 døgn. 75-90% af kvinder og 50% af mænd har asymptomatiske infektioner. Udflåddet ved KM er oftest klart, tilstanden kan kompliceres med salpingitis og epididymitis. *C. trachomatis* kan ligeledes medføre konjunktivitis og i sjældne tilfælde den reaktive tilstand morbus Reiter eller reaktiv arthritis.

Ved påvist *C. trachomatis* rektalt skal der altid foretages yderligere udredning for *C. trachomatis* serovar L1-L3, der giver lymfogranuloma venereum (LGV). LGV kan ved rektal infektion mis kendes som inflammatorisk tarmsyndrom, der kan forsinke diagnosen. LGV ses hyppigst hos hiv-positive MSM.

Vedrørende behandling og partneropsporing, se Tabel 2. Specielt ved rektal KM anbefales behandling med tablet doxycyclin 100 mg × 2 i syv dage, indtil LGV-svar foreligger.

Mycoplasma genitalium

M. genitalium ligner symptomatisk KM og kan give både urethritis og cervicitis. Hos mænd med nongonorroisk urethritis (NGU) udgør *M. genitalium* 10-35%. Hos en patient med vedvarende NGU eller nongonorroisk cervicitis, hvor undersøgelse for *C. trachomatis* er negativ, suppleres udredning med undersøgelse for *M. genitalium* fra urethra og cervix. Vedrørende behandling, se Tabel 2.

Azithromycinresistens for *M. genitalium* i Danmark er ca. 40%, formentlig pga. den udbredte anvendelse af 1 g azithromycin ved NGU før prøvesvar. Det er derfor vigtigt, at man ved NGU vælger tablet doxycyclin 100 mg × 2 i syv dage, hvis prøvesvar ikke foreligger.

Diagnostik

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* og *M. genitalium* påvises ved nukleinsyre-amplifikationsteknik (NAT), se Tabel 1. Særligt ved GK: Såfremt der konstateres *N. gonorrhoeae* fra én slimhindelokalisation, anbefales podning til NAT fra øvrige slimhinder, uanset symptomer. Herudover suppleres med dyrkning og resistens (D + R) for *N. gonorrhoeae*. NAT er mere følsom for *N. gonorrhoeae* end D + R, hvorfor D + R aldrig bør stå alene i diagnostisk øjemed. Der kontrolleres med NAT for *N. gonorrhoeae* to uger efter endt behandling, for *M. genitalium* fire uger efter behandling, men ikke rutinemæssigt efter behandling ved *C. trachomatis*.

Trichomonas vaginalis

T. vaginalis er den hyppigste nonvirale SOI på verdensplan, men er sjælden i Danmark. Den kan give urethritis, vaginitis og cervicitis med et skummende, grønligt ildelugtende udflåd. Kvinder med *T. vaginalis* er typisk ældre end kvinder med KM eller GK. Kan påvises ved fasekontrastmikroskopi eller NAT-undersøgelse. Behandling: tablet metronidazol 2 g som engangsdosis alternativt 500 mg × 2 i syv dage.

Sygdomme, der giver anogenitale sår

De hyppigste SOI i Danmark, der giver sår, er herpes genitalis efterfulgt af syfilis. Sjældnere årsager er LGV og ulcus molle (*Haemophilus ducreyi*).

Syfilis

Syfilis skyldes spirokæten *Treponema pallidum*. Blandt de nyligt erhvervede til-

fælde af syfilis (primær, sekundær, tidligt latent stadie) fra 2015 fandtes 705 (91%) af tilfældene hos mænd og 72 (9%) hos kvinder. Sygdommen er i Danmark fortsat hyppigst blandt MSM.

Ved sår på genitalier samt hududslæt (mukokutane læsioner), lokal eller generaliseret lymfeknudesvulst og subfebrilia hos seksuelt aktive personer, og i sær MSM samt personer med rejseaktivitet til lande, hvor infektionen er hyppigt forekommende fx Cuba og Brasilien, skal man være opmærksom på at undersøge personen med syfilisserologi og *T. pallidum*-NAT fra sår (se Tabel 1). For yderligere, detaljeret beskrivelse henvises til den fulde artikel, som er tilgængelig på IRF's hjemmeside. Sygdommen behandles mest rationelt i speciallægeregi, da det foreslåede behandlingspræparat ikke er markedsført i Danmark, og hver behandler skal søge om udleveringstilladelse.

Behandling af syfilis, se Tabel 2. Det er de nontreponemale antistoffer, fx Rapid Plasma Reagin (RPR)-test, man måler behandlingsrespons på 3, 6 og 12 mdr. efter behandling, idet RPR skal være faldet firefold efter et halvt år.

Tertiær syfilis: skal behandles på relevant specialafdeling. 6-12 timer efter antibiotikabehandlingen kan der opstå en febril tilstand, hyppigst i de tidlige stadier af syfilis.

Vedrørende partneropsporing, se Tabel 2. Der kan foretages partnerbehandling til faste seksualpartnere og ellers tilbydes udvidet syfilisserologisk undersøgelse, fx en gang månedligt, indtil der er gået 3 mdr. efter sidste ubeskyttede samleje. Der anbefales seksuel afholdenhed tre uger efter endt antibiotisk behandling og indtil opheling/svind af hudsymptomer.

Herpes genitalis

Herpes genitalis skyldes herpes simplexvirus type 1 og type 2. Inkubationstid: 5-7 dage. Primærudbruddet er karakteriseret ved et papulovesikuløst udslæt, der overgår i sårdannelse. Patienten oplever brænden og svie i området. Der er ofte almensymptomer. Det primære udbrud varer ubehandlet 2-4 uger. Senere kan opstå reaktivering med ny sårdannelse eller asymptomatisk udskillelse. Recidivudbrud varer typisk 5-10 dage. Tilstanden kan kompliceres af postherpetiske smerter og sekundær infektion. Vedrørende diagnostik: PCR-test fra sår eller vesikelvæske.

Tabel 1. Den grundige udredning af seksuelt overførte infektioner. Ved anamnese med oral og analt samleje anbefales at pode for *C. trachomatis/N. gonorrhoeae* fra disse områder. Objektiv undersøgelse: Er der tegn til sår eller knopper svarende til genitalia, perineum eller perianalt?

	Symptomatisk	Asymptomatisk
Heteroseksuelle mænd	Uretralpodning eller urin, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> evt. <i>M. genitalium</i> Blodprøve: evt. hiv/SYF/HBV ^a	Uretralpodning eller urin, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> Blodprøve: evt. hiv/SYF/HBV ^a
Homo- og biseksuelle mænd, samt mænd med risikoadfærd	Urtethralpodning eller urin, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> evt. <i>M. genitalium</i> Blodprøve: hiv/SYF/HBV ^b /HCV ovenstående undersøgelser supleres med podning fra rectum og fauces	Urtethralpodning eller urin, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> Blodprøve: hiv/SYF/HBV ^b /HCV ovenstående undersøgelser supleres med podning fra rectum og fauces
Kvinder	Podning, cervix, urethra, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> evt. <i>M. genitalium</i> Blodprøve: Evt. hiv/SYF/HBV ^a	Podning cervix, urethra, NAT, <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i> alternativt selvtagen vaginalpodning, Blodprøve: Evt. hiv/SYF/HBV ^a
Kvinder med risikoadfærd	ovenstående undersøgelser supleres med podning fra rectum og fauces	ovenstående undersøgelser supleres med podning fra rectum og fauces

^{a)} Ud fra risikoadfærd, fx ubeskyttet sex i eller med partner fra mellem- eller højendemisk land for hepatitis B.

^{b)} Hepatitis B-vaccine bør tilbydes til MSM. Forudgående screening for antistoffer foretages for at udelukke tidligere infektion.

Forkortelser: ACV: aciclovir, GK: gonorré, HBV: hepatitis B-virus, HCV: hepatitis C-virus, KM: klamydia, LGV: lymfogranuloma venereum, MSM: mænd der har sex med mænd, NAT: nukleinsyreampifikationsteknik, NGU: nongonorrøisk urethritis, SYF: syfilistest, VACV: valaciclovir.

Behandling: se Tabel 2. Der skal altid benyttes systemisk behandling pga. manglende effekt af topisk behandling.

Primært udbrud: Behandlingen skal startes i løbet af de første fem dage efter udbruddet, eller så længe nye blærer dannes. Er helingen ikke indtruffet efter ti dage, bør den forlænges indtil heling.

Recidivudbrud: se Tabel 2.

Profylaktisk behandling: Hos patienter med hyppige og smertefulde recidiver, ≥ 6 om året, kan kontinuerlig behandling med aciclovir eller valaciclovir reducere virusudskillelse fra slimhinder med 70-80%. Behandlingen bør revurderes, evt. pauseres efter et år.

Der skal være en særlig opmærksomhed ved mistanke om primær infektion hos gravide tæt på termin, da IgM-antistoffer ikke passerer placenta, og barnet derved har en højere risiko for smitte i forbindelse med fødslen.

Kondylomer

Kondylomer benævnes også condylomata acuminata og kønsvorter og skyldes humant papillomvirus (HPV). HPV type 6 og type 11 er årsag til mere end 90% af kondylomer. Inkubationstid: 1-8 mdr. Ved udtalte kondylomer bør der overvejes udredning for diabetes

mellitus og immunsuppression. Der bør altid undersøges med anoskopi ved tilstedeværende perianale kondylomer. Tilstanden er vist at være forbundet med påvirket selvfølelse og nedsat livskvalitet.

Der er generelt ikke behov for supplerende diagnostik, da det er en klinisk diagnose, men screening for andre SOI bør overvejes. Ved tvivlstilfælde eller behandlingsresistens kan biopsi sikre diagnosen. Eddikesyreapplikation er for uspecifik og anbefales ikke.

Kondylombehandling kan foregå som hjemmebehandling og som klinikbehandling. Alle behandlinger er forbundet med bivirkninger som brænden/svie, risiko for sår dannelse, cicatricedannelse eller hypopigmentering.

Ved hjemmebehandling bør podophyllotoksin forsøges som førstvalg. Magistrelt fremstillet Podofyllin sprit er mutagent og teratogent og derfor ikke egnet.

Podophyllotoksin creme 0,15% (Wartec®) kan med fordel bruges til kondylomer perianalt og på vulva, se Tabel 2. Ved enkelttilskudsansøgning til imiquimod-creme 5% skal dokumenteres, at anden behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt. Imiquimod bør ikke bruges under graviditet (teratogent).

Klinikbehandling

Kryobehandling: se Tabel 2. Efter 8-12 behandlinger med en uges intervaller uden fremgang bør der skiftes til anden behandling.

Der kan også behandles med triklor-eddikkesyre 90%, CO₂-laser og afklipping – typisk på specialafdeling.

Man bør overveje henvisning til relevant speciale ved kondylomer vaginalt, analt eller uretralt, samt ved manglende fremgang ved ovenstående behandlinger. Partneropsporing er vanskelig, da tidspunkt for HPV-smitte ikke kan placeres, men partner(e) kan informeres om at rette henvendelse ved symptomer. Der bruges aktuelt en divalent HPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet, der ikke beskytter mod kondylomer, og som kun tilbydes piger.

Vaccinen gives optimalt, men ikke kun, inden første ubeskyttede samleje.

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Kristina Melbardis Jørgensen, kristina.melbardis.joergensen@outlook.dk

Litteraturreferencer

Se artiklen med alle referencer på www.irf.dk

Tabel 2. Vigtigste symptomer, fund, behandling og relevante resistensproblematikker samt anbefalinger fra kønssygdomsklinikken, Bispebjerg Hospital, om partnersporing og afholdenhed. Vedrørende prøvetagningsteknik henvises til regional laboratorievejledning og Statens SerumInstitut.

	Gonorré	Klamydia	Mycoplasma genitalium	Syfilis	Herpes simplex	Kondylomer
Vigtigste symptom/fund	Purulent udflåd Dysuri Asymptomatisk	Asymptomatisk Klart udflåd Dysuri Proktitis (obs. LGV) Underlivssmerter	Udflåd Dysuri Asymptomatisk	Primær: chanker Sekundær: roseola, influenza-symptomer Latent: asymptomatisk Tertiær: neurosyfilis	Grupperede vesikler og smertefulde sår	Stilkede, papuløse, flade eller blomkålsformede elementer
Resistensproblemer	Ja Ved positiv <i>N. gonorrhoeae</i> -NAT suppleres med podning til D + R. Repodning 2 uger efter endt behandling	Nej	Ja Der er udbredt makrolidresistens Repodning 4 uger efter endt behandling	Nej	Nej	Nej
Anbefalet behandling	Ceftriaxon 500 mg i.m. × 1 og azithromycin 2 g × 1	Azithromycin 1 g × 1 Alternativt: Doxycylin 100 mg × 2 dgl. i 7 dage LGV: Doxycylin 100 mg × 2 dgl. i 3 uger	Følsom: Azithromycin 500 mg dag 1, 250 mg dag 2-5 Resistens: Moxifloxacin 400 mg × 1 i 7 dage	Primær, sekundær og tidlig latent: speciallægeregi, da Tardocillin kræver udleveringstilladelse Sen latent: Tardocillin i speciallægeregi se ovenfor	Primær infektion: ACV 200 mg × 5 dgl. i 10 dage, 400 mg × 3 dgl. eller VACV 500 mg-1 g × 2 i 10 dage Recidiv: ACV 400 mg × 3 eller VACV 500 mg × 2 i 5 dage Profylaktisk: ACV 400 mg × 2 eller VACV 500 mg-1 g × 1	Podophyllotoksin 0,5% 2 × dgl. 3 dage, herefter 4 dages pause (maks. 8 uger) <i>Alternativer</i> Imiquimod-creme 5% × 3 ugl. (maks. 16 uger) Kryobehandling 10 sek. × 2 med 1-2 ugers mellemrum Trikloredikesyre 90% Afklipning CO2-laser
Anbefalet partnersporing	3 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	Primær: 3 mdr. Sekundær: 6 mdr. Latent/senlatent//tertiær: 2 år	Ingen	Ingen
Anbefalet afholdenhed efter behandling	Ingen oralsex, dybe kys eller samleje (med eller uden kondom) eller indtil fast partner har været behandlet i 1 uge	Ingen oralsex, dybe kys eller samleje (med eller uden kondom) eller indtil fast partner har været behandlet i 1 uge	Ingen oralsex, dybe kys eller samleje (med eller uden kondom) eller indtil fast partner har været behandlet i 1 uge	Samleje genoptages ikke før chanker eller hududslæt er svundet Der anbefales kondom 3 uger ved oralsex og samleje efter endt behandling	Afholdenhed indtil sårpheling	Ingen barbering af kønsbehandling

Vedr. forkortelser henvises til fodnote i tabel 1.