| Dokumenttyp | Ansvarig verksamhet | Version | Antal sidor |
|---|---|---|---|
| Riktlinje | Hudsjukvården | 5 | 33 |
| **Dokumentägare** | **Fastställare** | **Giltig fr.o.m.** | **Giltig t.o.m.** |
| Susanna Sandberg<br>Överläkare | Lena Gjevert<br>Hälso- och sjukvårdsdirektör | 2023-06-20 | 2026-05-29 |

# Sexuellt överförbara infektioner

**Gäller för:** Hälso- och sjukvård

## Innehållsförteckning


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

Behandling av okomplicerad infektion ..... 10
Uppföljning ..... 11
Anmälan och smittspårning ..... 12
Genital herpes ..... 12
Primärinfektion ..... 12
Recidiverande infektion ..... 12
Diagnostik ..... 12
Behandling ..... 12
Primär herpesinfektion ..... 13
Recidiverande herpesinfektion ..... 13
Suppressionsbehandling ..... 13
Speciella överväganden ..... 13
Graviditet ..... 13
Amning ..... 13
Anmälan och smittspårning ..... 13
Genital papillomvirusinfektion (GPVI) ..... 13
Bakgrund och klinik ..... 13
Diagnostik ..... 14
Behandling ..... 14
Ospecifik uretrit och ospecifik cervicit ..... 16
Bakgrund och klinik ..... 16
Diagnostik ..... 17
Behandling ..... 17
Behandling av persisterande eller återkommande ospecifik uretrit/cervicit ..... 18
Trikomonas ..... 18
Bakgrund ..... 18
Klinik ..... 19
Diagnostik ..... 19
Behandling ..... 19
Ulcus molle (Chancroid) ..... 20
Bakgrund och klinik ..... 20
Diagnostik ..... 20
Behandling ..... 20
Uppföljning ..... 21
Anmälan och smittspårning ..... 21
Gonorré ..... 21
Bakgrund ..... 21
Klinik ..... 21
Diagnostik ..... 22
Behandling ..... 23
Behandling vid okomplicerad anogenital och faryngeal infektion ..... 23

Behandling vid graviditet och amning av okomplicerad anogenital och faryngeal infektion.....24
Gonokockkonjunktivit.....24
Epididymit.....24
PID.....24
Disseminerad gonokockinfektion.....24
Anmälan, smittspårning och övrig handläggning.....24
Kontroll efter behandling.....24
Syfilis.....25
Bakgrund.....25
Syfilis och smittsamhet.....25
Stadieindelning och klinik vid syfilis.....25
Diagnostik.....25
Behandling.....27
Primär, sekundär och tidig latent syfilis, behandling.....27
Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration, behandling.....27
Penicillinallergi, behandling vid tidig och sen syfilis.....27
Alternativa behandlingar vid tidig och sen syfilis.....27
Neurosyfilis (inklusive ögon - och öronsyfilis), behandling.....27
Benign tertiär syfilis och kardiovaskulär tertiär syfilis, behandling.....28
Gravid kvinna med allergi mot penicillin, behandling.....28
Reaktion på syfilisbehandling.....28
Uppföljning.....28
Anmälan och smittspårning vid syfilis.....29
Syfilis och hiv-infektion.....29
Gravida med syfilis – praktisk handläggning.....29
Kongenital syfilis.....30
Infektion hos fostret och barnet.....30
Diagnos hos det nyfödda barnet.....30
Behandling.....31
Handläggning av positivt hiv-svar.....32
Provtagning.....32
Svar.....32
Kontaktlista.....32
Provtagning, kvinna med symptom.....32
Provtagning/undersökning män, symptom på uretrit.....33

## 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. 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.

## Lathund över de vanligaste infektionerna samt lokal behandlingsrekommendation

### Klamydia

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

**Inkubationstid:** Minst en vecka.

**Kontrollprov:** Kontrolleras inte. Om nytt prov ska tas, vänta minst sex veckor efter behandlingen.

**Anmälan:** Ja.

### Mycoplasma genitalium

**Symptom:** Som vid klamydia men ger i allmänhet oftare symptom.

**Inkubationstid:** Okänd.

**Kontrollprov:** Ja, efter fyra 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 asymtomatiska. Alltid odling före behandling!

**Inkubationstid:** Oftast cirka tio dagar till symptom.

**Behandling:** Ceftriaxon 1 g intramuskulärt. Vid pc-allergi var god se nationella riktlinjer.

**Kontrollprov**: PCR efter två veckor. Remittera till STI-mottagning.

**Anmälan:** Ja.

### Kondylom

**Symptom:** Allt från synlig till ömhet, sprickbildningar, samlagssmärta.

**Inkubationstid:** Minst en månad. Övre gräns osäker, **ge inget tydligt besked**.

**Kontrollprov:** Eventuellt px, cytologiprov. Om förändringar på portio vanligtvis remiss till kvinnosjukvården.

**Anmälan:** Nej.

### Herpes

**Symptom:** Primärinsjuknande – ömhet, smärtor, sår, svullna lymfkörtlar, svårighet att kissa, lätt feber, sjukdomskänsla, huvudvärk. Recidiv – i allmänhet sår, ömhet.

**Inkubationstid**: Fem till sju dagar.

**Kontrollprov:** Nej (provtagning och behandling sker vid första besök).

**Anmälan:** Nej.

### Syfilis

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

**Inkubationstid**: Cirka tre veckor till primärsår, serologin positiv cirka två veckor efter primärsår. Vid misstanke om exposition, kontroll serologi fyra till sex månader.

**Kontrollprov:** Se STI-riktlinjer. Remiss till STI-mottagningen alternativt infektionsmottagningen.

**Anmälan:** Ja.

### Hiv

**Symptom:** Diffus sjukdomskänsla, influensalik, ofta oro.

**Inkubationstid:** Minst tre veckor, upp till sex veckor innan serologi blir positiv.

**Kontrollprov:** Omfattande, följs av infektionskliniken.

**Anmälan:** Ja.

### Genital klamydiainfektion inklusive lymfogranuloma venereum (LGV)

**Bakgrund:** Klamydiafamiljen består av elva bakteriearter varav tre kan ge sjukdom hos människa. En av dessa arter är *Chlamydia trachomatis* som kan indelas i olika genotyper beroende på variationer i outer membrane protein A (*ompA*). En grupp av dessa (genotyp A-C) är orsaken till ögonsjukdomen trakom. En annan grupp (genotyp Ba och D-K) orsakar sexuellt överförda infektioner (STI) som allmänt kallas ”klamydia” och en sista grupp (L1–L3) är orsaken till den sexuellt överförda, men ovanliga sjukdomen lymfogranuloma venereum (LGV) som berörs i slutet av detta dokument. Genotyp A-K angriper epitelceller och framför allt enradigt epitel medan den invasiva LGV angriper lymfomatoida celler.

Klamydia är den vanligaste sexuellt överförda bakterieinfektionen i världen. Incidensen är i Sverige drygt 30 000 anmälda fall per år. Sedan klamydia införlivades i smittskyddslagen 1988 är smittspårning en hörnsten i bekämpningen av klamydiainfektioner och håller hög internationell kvalitet. Det kan noteras att av de rapporterade fallen är 56 - 57 % kvinnor och 43 - 44 % män. Trots omfattande testmöjligheter och väl fungerande smittspårning har inte klamydiaincidensen i Sverige minskat påtagligt vilket kan bero på att risktagandet (många oskyddade sexuella kontakter) är stort. Samhällskostnaden för provtagning och testning är stor och internationella studier av screening visar att dess effekt på klamydiaprevalens och förekomst av följdkomplikationer är begränsad och alltmer ifrågasatt. I Sverige har vi opportunistisk screening, det vill säga frikostig provtagning, vilket inte ska förväxlas med regelrätt screening där individer kallas för provtagning.

Några säkra data finns inte för smittrisken vid ett enstaka vaginalt/analt samlag men de flesta studier anger en smittrisk mellan 10 och 40 %. Spontan utläkning av infektionen är vanlig där hälften till omkring tre fjärdedelar kan självläka inom ett år. Detta är också anledningen till att smittspårning längre bak i tiden från indexpatient än ett år sällan är meningsfull. En långvarig kvarstående infektion ökar sannolikt risken för tysta salpingiter och efterföljande infertilitet vilket också kan förklara skillnader i risk för tubarfaktorinfertilitet i studier från 1980-talet respektive 00-talet eftersom mer omfattande provtagning med känslig detektion etablerades först på 1990-talet. Infertilitet orsakad av klamydia hos män förekommer sannolikt, men är troligen ovanlig.

**Klinik**: 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. Symtomen klingar ofta av trots kvarstående infektion. 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 samtidiga bakteriella vaginosen), mellan- eller samlagsblödningar och miktionssveda. Vid endometrit och salpingit/PID finns nedre buksmärtor som dock kan vara mycket måttliga.

Konjunktivit på grund av överföring till ögon från genitalia börjar oftast ensidigt. Påvisad klamydia i svalg förekommer men 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 proktitsymtom. Det finns indikationer på att klamydia rektalt inte behöver föregås av analsex. Studier utförda på kvinnor från STD/STI-mottagningar visade att 5 – 19 % av kvinnor med klamydia, som uppgav att de inte hade haft analsex, hade 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 gastrointestinalt till tjocktarm och ändtarm. Forskningsstudier pågår för att bland annat utvärdera kontamination med klamydia-DNA i samband med provtagning som en hypotetisk delförklaring till tidigare forskningsresultat. Reaktiv artrit förekommer i sällsynta fall och 2 en klamydia kan vara en utlösande faktor för kroniska besvär hos genetiskt predisponerade individer (oftast HLA B27-positiva). En hos kvinnor mycket ovanlig och klinisk förvillande bild är när infektionen sprider sig till bukhålan via äggledare och ger perisplenit och perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis syndrom). Klamydia kan vid vaginal förlossning smitta barnet och förorsaka konjunktivit och lunginflammation. Det finns seroepidemiologiska studier som påvisat samband mellan ovarialcancer och tidigare klamydiainfektion.

#### 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, förstagångsgravida och gravida med ny partner under det senaste året erbjuds alla provtagning. På ungdomsmottagningar erbjuds provtagning frikostigt. Alla som önskar provtagning bör få detta och samtliga sjukvårdsregioner erbjuder idag gratis testning för klamydia med ett provtagningskit som skickas till medborgaren och sedan analyseras vid ett sjukhuslaboratorium (1177.se eller klamydia.se). Nationell utvärdering av internetbaserad diagnostik visar att den nu utgör över 30 procent av alla klamydiaprover, att den når män som annars inte skulle provtas och att kvinnor är de som mest använder denna tjänst. Även privata aktörer erbjuder liknande tjänster, men då oftast mot betalning.

#### Provtagning

**Män:** Urinprov (första portionen på max 10 ml med blåsinkubationstid på helst en timme). Klamydia i svalget borde rimligen vara vanligt men klinisk erfarenhet och studier har visat att få positiva NAAT hittas. Hos MSM är det dock ändå rimligt att ta detta prov, inte minst för att i nutida testsystem används kombinerade klamydia- och gonorrétest, och en asymtomatisk svalggonorré därmed kan upptäckas (provtagningspinnen förs mot bakre svalgväggen och tonsilloger helst upprepat). Om receptivt analsex förekommit bör även rektalt prov tas. Hos en asymtomatisk person kan provet tas av patienten själv från anus eftersom sensitiviteten för klamydiatestet är hög. Vid rektala symtom eller vid annan klinisk indikation bör proktoskopi göras för bedömning och då tas provet via proktoskopet.

**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 lägre sensitivitet och kombinationen slidprov och urinprov är inte känsligare än enbart slidprov. Kvinnor med symtom bör alltid undersökas gynekologiskt och prov tas för mikroskopi. Hos kvinnor där enbart oskyddad fellatio förekommit kan svalgprov övervägas och då precis som hos MSM kan även asymtomatisk gonorréinfektion upptäckas. Studier har visat att det skulle kunna vara försvarbart att vara frikostig med provtagning rektalt även där inte oskyddat analsex förekommit men ytterligare evidens behövs för att motivera opportunistisk screening.

Inkubationstiden varierar beroende på smittdos men nästan alla infekterade har ett positivt test en vecka efter smittotillfället. Som kliniskt verksam bör man ha god kännedom om vilken specifik analysteknik som används på laboratoriet. Under 1990-talet ersattes odlingsteknik med nukleinsyraamplifieringstest (NAAT), som polymerase chain reaction (PCR) och andra tekniker. Testsystemen är idag automatiserade till hög grad, har hög känslighet och nära 100-procentig specificitet. För att minska risken för falskt negativt resultat på grund av muterade stammar används två genetiska målfragment i många detektionssystem. Det finns ändå en, men obetydlig, risk för kontamination vid provtagning eller på laboratorium vilket kan ge ett falskt positivt svar.

#### Behandling

**Indikation för behandling**: Antibiotikaresistensutveckling av klamydia förekommer i praktiken inte. Aktuella sexualpartner där flera oskyddade sexuella kontakter skett med klamydiainfekterad person bör alltid behandlas efter provtagning utan inväntande av provsvar. Ett negativt provsvar utesluter inte heller helt klamydiainfektion. Övriga partner behandlas beroende på klinisk bild och provresultat.

**Vid okomplicerad infektion**: Tablett doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen i en vecka är den internationellt rekommenderade och bör användas också i Sverige. Effekten är sannolikt bättre vid rektal klamydia och även vid möjlig dubbelinfektion med annan bakterie som *Mycoplasma genitalium* och *Ureaplasma urealyticum*. Den tidigare i Sverige använda behandlingen med doxycyklin 200 mg x 1 första dagen och därefter 100 mg x 1 dagligen i ytterligare 8 dagar är effektiv vid genital klamydia, men det saknas evidens för effekt vid rektal klamydia med denna dosering.

Vid stark UV-exposition kan lymecyklin 300 mg x 2 i 10 dagar ges. Lymecyklin har mindre risk för ljuskänslighet än doxycyklin, men det är oklart hur stor risken för ljuskänslighet är för doxycyklin i praktiken. Azitromycin i dos 500 mg första dagen och 250 mg i ytterligare 4 dagar har sämre effekt än tetracyklinpreparat vid rektal klamydia. Azitromycin (i synnerhet givet som 1g i engångsdos) ska undvikas på grund av risk för makrolidresistensutveckling mot den vanligt förekommande infektionen med M. genitalium. Interaktion med andra läkemedel (risk för förlängd QTc-tid - EKG) som vissa SSRI preparat bör då också beaktas.

#### Vid konjunktivit

**Nyfödda:** Erytromycin 50 mg/kg/dag peroralt 1 x 4 i 14 dagar

**Vuxna**: Doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka. 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. Efter graviditetsvecka 13 azitromycin 1,5 g över 5 dagar enligt ovan eftersom tillräcklig evidens saknas för att doxycyklinbehandling är säker i sen graviditet. Alternativt kan amoxicillin 500 mg tre gånger dagligen i en vecka ges. Evidens för effektiviteten med denna regim är inte lika stark som för alternativen. Vid graviditet bör alltid behandlingskontroll göras.

**Vid amning**: Klamydia hos ammande kvinnor är ovanligt och alla dessa fall bör diskuteras med läkare. Doxycyklin tillhör grupp IVB (enl FASS), men vid korttidsbehandling, som doxycyklin 100 mg x 2 under en vecka är, bedöms risken för skada av barnet som mycket liten.

#### Vid komplicerad infektion

**Salpingit/pelvic inflammatory disease:** Polikliniska fall – Doxycyklin 100 mg x 2 i två veckor. Samtidig behandling med metronidazol 500 mg x 2 i 10 dagar bör övervägas. Vid misstanke om gonorré ges också ceftriaxon 1 g med lidokain i engångsdos intramuskulärt. Man bör beakta möjligheten av annan samtidig bakteriell infektion som infektion med M. genitalium och då är azitromycin förstahandsval som tilläggsbehandling (efter att prov har tagits för M. genitalium). Dessa fall bör handläggas av eller i samråd med gynekolog.

**Epididymit:** Doxycyklin 100 mg x 2 i två veckor. Vid misstanke om gonorré ges även ceftriaxon 1g med lidokain i engångsdos intramuskulärt. Man bör också beakta möjligheten av en samtidig infektion med M. genitalium där azitromycin som regel är förstahandsval som tilläggsbehandling. Dessa fall bör handläggas av eller i samråd med infektionsläkare eller urolog.

***Aktuella partner utan symtom*** där flera sexuella kontakter förekommit med klamydiainfekterad person (index) behandlas, efter provtagning, enligt okomplicerad infektion ovan.

Även om behandling vid klamydia är effektiv finns forskning för att ta fram vaccin, men det tar sannolikt lång tid innan ett fullgott vaccin finns på marknaden och om detta då blir en kostnadseffektiv strategi.

#### Uppföljning

Både beprövad erfarenhet och studier visar att följsamheten till behandling och smittskyddsföreskrifter är stor i Sverige. Därför avråds från ”test of cure” (uppföljningsprov) 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 tio dagar efter påbörjad antibiotikabehandling. Detta gäller förstås både patient och aktuell partner. Se nedan. Dessa förhållningsregler bör även ges skriftligt. (SmL 2004:168 och HSLF-FS 2015:4)

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

Vid sexuell övergreppsmisstanke bör förnyad provtagning göras efter två till tre veckor om initialt provresultat är negativt och om inte antibiotikabehandling getts (se ovan).

#### Anmälan och smittspårning

Klamydia är sedan 1988 införlivad i smittskyddslagen (SmL 2004; 168) och smittspårning bör initieras redan vid misstänkt infektion. Se även Folkhälsomyndighetens föreskrifter och råd (HSLF-FS 2015:4) och Socialstyrelsens kunskapsunderlag ”Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner” (2008) som numera finns tillgänglig på Folkhälsomyndigheten (www.folkhalsomyndigheten.se) och där revidering pågår (2022).

### Lymfogranuloma venereum (LGV)

#### 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 tre dagar till sex veckor och inom två månader fås ofta svullnad av lymfkörtlar och abscessbildning. I västvärlden är den nästan bara förekommande bland högrisktagande MSM och symtombilden har bland dessa inte varit lika typisk och för nästan alla fall enbart rektalt. De flesta har uttalade proktitsymtom, men det är inte ovanligt att diagnosen missas och leder till omfattande utredningar innan diagnosen fastställts. I Sverige har sedan 2006 LGV-förekomsten ökat från enstaka importfall de första åren till endemisk förekomst medan cirka 50 fall årligen och utan tendens till minskning.

#### Diagnostik

**Provtagning**: Prov tas med pinne på samma sätt som för ”vanlig” klamydia d.v.s. fast tryck så att celler fås med. Finns sår tas prov därifrån, annars från relevant lokal som rektalslemhinna och genom urinprov som vid vanlig klamydiaprovtagning. Den kliniska misstanken bör förstås anges i remiss till laboratoriet.

**Laboratoriediagnostik:** NAAT, men för diagnos krävs specifikt test (genotypning). Vid misstanke om LGV kontaktas det lokala sjukhuslaboratoriet alternativt kan man kontakta mikrobiologiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset i Uppsala tel. 018 - 611 39 16. Av både epidemiologiska och kliniska skäl, inte minst behandlingsval, är det viktigt att få specifik diagnos och inte enbart diagnosen klamydia. Vid positivt rektalprov för klamydia hos MSM bör man överväga möjlig LGV. Vid skälig misstanke kan två pinnprov tas och om analysen vid rutintest på det lokala laboratoriet är positivt för klamydia skickas det andra till Uppsala för specifikt LGV test. Om endast ett prov är taget skickas det för LGV-analys efter att klamydia påvisats vid det lokala laboratoriet. Från vissa sjukhuslaboratorier skickas med automatik positiva rektala prover hos män till Uppsala för genotypning.

#### Behandling

Dessa fall ska handläggas helst av men alltid i samråd med venereolog. Tablett 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* kan orsaka sexuellt överförbara infektioner. Den är hittills den minsta bakterien som sekvenserats. Den är långsamväxande och mycket svårodlad men kan diagnosticeras med nukleinsyraamplifieringstest (NAAT). Det är inte känt hur lång inkubationstiden är. Då bakterien växer extremt långsamt kan inkubationstiden antas vara längre än vid klamydiainfektion. Bakterien saknar cellvägg och kan därför inte behandlas med β-laktamantibiotika. Resistensutveckling mot de makrolider och kinoloner som används vid behandling är ett ökande och stort problem världen över.

På svenska STI-mottagningar är *M. genitalium* sannolikt lika vanlig som klamydia men nationell statistik saknas. Studier världen över visar varierande prevalens beroende på vilken population som undersökts. En metaanalys publicerad 2017 visade en prevalens i allmän population varierande mellan 1,3-3,9 %. I kliniska prover påvisades högre prevalenssiffror förutom hos asymtomatiska (kvinnor och män) och gravida och i MSM-gruppen en prevalens på 3,2 – 3,7 %.

Infektion med *M. genitalium* kan vara helt symtomfri och läka ut utan behandling. Den liknar i många avseenden infektion med *Chlamydia trachomatis*. Uppåtstigande infektioner förekommer men risken för komplicerade infektioner bedöms vara lägre än vid klamydiainfektion. *M. genitalium* hos kvinnor ökar risken för PID (Pelvic inflammatory disease). Bakterien har i studier associerats med infertilitet och graviditetskomplikationer (missfall, för tidig födsel) men fler studier behövs för att bedöma i hur hög grad. Sporadiskt har *M. genitalium* rapporterats kliniskt vid epididymit, konjunktivit och reaktiva artriter.

Symtom och kliniska fynd beror huvudsakligen på uretrit och cervicit samt tänkbara komplikationer. Risk för orogenital smitta bedöms vara låg enligt studier.

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

Män: Flytning från urinröret, ibland purulent, sveda och klåda i urinröret, balanit, tecken på epididymit, prostatit och proktit.

*Differentialdiagnoser*: Klamydia, gonorré, ospecifik uretrit/cervicit och urinvägsinfektion.

#### Diagnostik

**Indikation för testning av M. genitalium:** Ökande antibiotikaresistens begränsar behandlingsmöjligheterna av M. genitalium. Endast ett fåtal läkemedel finns att tillgå och det verkar rimligt att främst behandla personer med symtom av infektionen.

Rekommendationen är att patienter med symtom och tecken på en STI (uretrit, cervicit m.m.) provtas för klamydia, gonorré och om möjligt för M. genitalium. Om patienten inte har mycket uttalade symtom kan nästan alltid provsvar inväntas och korrekt antibiotikabehandling ges. Detta kan bidra till att minska onödig/felaktig antibiotikabehandling och till att antibiotikaresistensen minskar.

Det är viktigt att informera patienten att återkomma vid kvarstående symtom efter behandling av klamydia och gonorré för att utesluta reinfektion och för att provta för M. genitalium om det provet inte tagits primärt.

Provtagning rekommenderas:

- vid kliniska tecken på uretrit/cervicit
- vid kvarstående symtom efter klamydia- eller gonorrébehandling om prov för *M. genitalium* inte tagits primärt
- vid utredning av PID och epididymit
- vid symtomgivande proktit (kan förekomma som enda lokalisation inom MSM-gruppen) där prover för klamydia och gonorré är negativa
- av partner (i pågående relation) till patient med *M. genitalium*

Provtagning inför invasiva ingrepp som kirurgisk abort kan övervägas. Frikostig provtagning rekommenderas vid recidiverande bakteriell vaginos, långdragen buksmärta samt vid upprepade urinvägssymtom (om urinodling är negativ), vid konjunktivit och reaktiva artriter.

#### Provtagning

Provtagning görs som vid klamydia.

Män: Första portionen urin (≤ 10ml).

Kvinnor: Självtaget prov, eller provtagning i samband med gynekologisk undersökning, från slidan (vaginalsekret) i transportmedium eller i första portionen urin (≤ 10ml). Som enskilt prov är prov på vaginalsekret mest känsligt.

Blåsinkubationstid minst en timme rekommenderas (säkra data saknas).

Sekretprover kan vid behov tas från öga och rektalslemhinna. Svalgprov rekommenderas inte.

**Laboratoriediagnostik:** Diagnostik görs med NAAT som har hög sensitivitet och specificitet. Det är viktigt att makrolidresistensundersökning ingår. Dessa tester är snabba vilket är väsentligt för att minska onödig antibiotikaförskrivning. Tester för att påvisa resistens mot moxifloxacin finns ännu inte tillgängliga i Sverige. Vid behandlingssvikt efter behandling med moxifloxacin kan prov skickas till Statens Serum Institut i Köpenhamn (Jørgen Skov Jensen).

### Mikroskopi

Män: Mikroskopi av färgat utstryk från uretra visar som regel högt antal PML (polymorfkärniga leukocyter) d.v.s. uretrit.

Kvinnor: Kan visa ökat antal PML i utstryk från uretra och cervix men i lägre grad jämfört med män.

#### Behandling och resistens

Makroliden azitromycin är det antibiotikum som visat bäst behandlingsresultat kliniskt och i studier. Makrolidresistent *M. genitalium* begränsar nu användandet. I Sverige finns några studier som visat en makrolidresistens på cirka 20 %. Betydligt högre siffror ses i studier från andra europeiska länder (ex.vis Norge och Danmark) och från bl.a. Japan, Kina, Australien, USA och Nya Zeeland. I dessa länder har tidigare azitromycin i engångsdos använts vid behandling av STI. Resistensutveckling ses också mot andrahandspreparatet moxifloxacin. Tetracykliner i klamydiados ger cirka 30-40 % utläkning vid behandling av *M. genitalium*.

**OBS! Patienter med behandlingssvikt efter behandling med makrolid eller med komplikationer bör remitteras till mottagning för sexuellt överförbara sjukdomar/venereologisk mottagning.**

#### Behandling av okomplicerad infektion

Invänta alltid svar på om makrolidresistens föreligger innan behandling ges. Azitromycin 1 g som engångsdos skall undvikas – *ökar risken för resistensutveckling!*

*Upprepa inte behandling med azitromycin vid kvarvarande infektion efter primär behandling!*

Om behandling behöver ges (vid uttalade symtom) i väntan på provsvar ge tablett doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka – den behandlingen kan sänka ”bacterial load” och minska symtomen.

*Rekommenderad behandling är:*

- Azitromycin per os 500 mg x 1 dag ett, följt av 250 mg x 1 dag två till fem, så kallad förlängd behandling. Vid makrolidresistens:
- Moxifloxacin per os 400 mg x 1 i sju dagar

Partner i pågående relation behandlas i regel efter provtagning där resistensbestämning finns besvarad. Observera att provet kan visa negativt vid ett lågt bakterieantal.

Vid uteblivet behandlingssvar efter azitromycin och moxifloxacin kan licenspreparatet pristinamycin (Pyostacine) förskrivas. Enligt studier ger den behandlingen 75 % utläkning och förbehandling med doxycyklin ger inte högre utläkning.

- Tablett pristinamycin 500 mg, 1 g x 4 i tio dagar

Vid uteblivet behandlingssvar efter pristinamycin kan behandling med minocyklin (licenspreparat) per os 100 mg x 2 i 14 dagar provas. Även en kombinationsbehandling med licenspreparatet spectinomycin (Trobicin) och doxycyclin kan försöksvis provas (enligt fallrapporter).

Guidelines i flera länder rekommenderar att behandling med doxycyklin 100 mg x 2 i sju dagar alltid ges före behandling med azitromycin eller moxifloxacin. Detta för att minska risken för resistensutveckling under behandlingen. Dessa länder har en betydligt högre resistensutveckling än i Sverige. Diskussioner förs angående detta men tills vidare rekommenderar vi i Sverige endast förbehandling vid uttalade symtom i väntan på provsvar och till patienter med QTc-förlängande läkemedel (se nedan under *Observera*).

*Behandling under graviditet: K*an ges men bör om möjligt undvikas under första trimestern. Azitromycin, moxifloxacin och doxycyklin är klassificierade enligt klass 2 (enligt Janusmedicin Region Stockholm). Användning av doxycyklin från fjärde graviditetsmånaden kan ge missfärgning av tänder hos fostret.

Behandling med Pristinamycin kan övervägas vid makrolidresistens men studier på gravida saknas.

*Behandling vid amning:* Avvakta med behandling om möjligt. Azitromycin och moxifloxacin är klassificerade enligt klass 3 och doxycyklin enligt klass 2 (Janusmedicin Region Stockholm). Pristinamycin skall inte ges under amning.

*Behandling vid komplikationer:* Kunskapen om komplikationer och behandling av dessa är otillräcklig.

Vid PID och epididymit (vid stark misstanke eller vid diagnosticerad *M. genitalium*) kan moxifloxacin per os ges, 400 mg x 1 i 14 dagar, som tillägg till övrig behandling.

*Observera att* azitromycin och moxifloxacin kan ge förlängt QTc-intervall med risk för hjärtarytmier. Preparaten ska användas med försiktighet om patienten även behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet (på ”CredibleMeds” uppdateras regelbundet vilka läkemedel som kan ge QTc-förlängning). EKG-undersökning ska göras före behandlingen. Rekommenderas förbehandling med doxycyklin för att försöka minska risken för resistensutveckling vid azitromycinbehandling och därmed kunna undvika att ge dessa patienter behandling även med moxifloxacin. Patienter med kongenitalt QT-syndrom ska inte behandlas med dessa läkemedel.

Moxifloxacin ska inte ges till personer under 18 år enligt FASS. Preparatet kan förskrivas även till yngre enligt kontakt med Karolic (Läkemedelsinformationscentralen, Klinisk Farmakologi, Karolinska).

*Observera* också att behandling med fluorokinoloner (exempelvis moxifloxacin) kan ge allvarliga biverkningar. Försiktighet vid förskrivning rekommenderas av Läkemedelsverket och EMA (European Medicines Agency)

**Uppföljning**

Kontrollprov lämnas tidigast fyra veckor efter påbörjad behandling och rekommenderas alltid om patienten har kvarvarande symtom efter behandlingen.

#### Anmälan och smittspårning

M. genitalium omfattas inte av smittskyddslagen.

### Genital herpes

Genital herpes orsakas av *herpes simplex-virus* typ 1 (HSV-1) och typ 2 (HSV-2). Smitta kan ske genom sexuell kontakt, inklusive oralsex (HSV-1). Virus lagrasi sensoriska nervceller och kan sedan reaktiveras och ge symtom. HSV-1 är nu den vanligaste orsaken till genital herpes. Den kliniska bilden kan vara mycket varierande och de flesta infekterade har inga eller lindriga symtom vilket gör att diagnosen kan vara svår eller missas. Symtomen kan till exempel misstolkas som candidavulvovaginit. Typiska symtom är grupper av små blåsor och sår på rodnad botten. Vid immunsuppression kan såren bli stora och kroniska. Herpesinfektion bör alltid uteslutas vid återkommande ospecifika symtom. Infektion med HSV ökar risken att smittas med hiv.

#### Primärinfektion

Primärinfektionen varierar från asymtomatisk till svår med allmänpåverkan, svullna lymfkörtlar och utbredda, ofta symmetriska, utslag. Inkubationstiden är två till 20 dagar och utan behandling kvarstår symtomen i två till fyra veckor. Viremi, liksom neurologiskt engagemang, kan förekomma både vid primär och recidiverande infektion med till exempel meningit (HSV-2) och encefalit (HSV-1, i enstaka fall HSV-2).

#### Recidiverande infektion

Recidiverande utbrott ses oftast inom ett välavgränsat område och läker inom en vecka. Cervicit, uretrit, perianala sår och fissurer kan ses även vid återkommande utbrott. Ungefär hälften av patienterna har prodromalsymtom, t.ex. klåda, innan recidiv. Behandling ska påbörjas direkt vid typiska prodromalsymtom. Utsöndring av herpesvirus kan förekomma även utan samtidiga genitala symtom och orsakar sannolikt en stor del av virustransmissionen. Både symtom och tyst virusutsöndring minskar med tiden. Förekomst av HSV-1-antikroppar skyddar inte mot HSV-2-infektion men kan mildra och förkorta symtomen. Recidiv och subklinisk virusutsöndring är vanligare vid HSV-2. Kondom reducerar, men tar inte bort risken för smitta.

#### Diagnostik

Provtagning med typspecifik diagnostik bör alltid ske vid utredning av genitala blåsor eller sår och vid recidiverande atypiska genitala symtom. Vid genital sårbildning uteslut/verifiera i första hand HSV-infektion men tänk även på syfilis och lymfogranuloma venereum (MSM). Erbjud också blodprov för hiv och syfilis.

NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) är standard för påvisning av HSV-1 och HSV-2. Provtagningspinnen rullas mot blåsbotten/sår och stoppas i avsett rör enligt laboratoriets anvisningar. Vid korrekt provtagning är sensitivitet och specificitet mycket hög. DNA-testning är av värde så länge sårytan inte helt har läkt.

*Typspecifik HSV-serologi:* Påvisande av HSV-2-antikroppar talar för genital infektion medan HSV-1-antikroppar kan avspegla både genital och oral infektion. IgM-tester är inte typspecifika och kan vara positiva vid recidiverande infektion och bör inte tas. Antikroppsutveckling sker vanligen efter tre till fyra veckor men kan ta betydligt längre tid. Blodprov för diagnostik av genital herpes ska inte tas rutinmässig, men kan vara motiverat i speciella fall, till exempel vid täta skov och stor misstanke och när NAAT inte kunnat tas.

#### Behandling

Behandling vid misstänkt primärinfektion påbörjas direkt sedan provtagning för virustypning gjorts. Positivt provresultat ska finnas innan behandling mot recidiverande herpes eller suppressionsbehandling.

Resistensutveckling är ovanligt och ses främst hos immunsupprimerade patienter. Vid resistent infektion kan högre antivirala doser och längre behandlingstider krävas. Fallrapporter har visat att även imikvimodkräm 5 % kan ha effekt mot resistent HSV.

#### Primär herpesinfektion

Behandling kan reducera och förkorta symtomen vid primär infektion och är indicerad så länge infektionen är aktiv. Var frikostig med behandling då klinisk bild talar för en primär herpesinfektion. Peroral behandling ges med valaciklovir 500 mg x 2 (alternativt aciklovir 200 mg x 5 eller 400 mg x 3/ famciklovir 250 mg x 3). Behandlingstiden är fem till tio dagar. Erbjud även smärtstillande kräm. Om patienten har mycket symtom ge ny tid för uppföljning och ta STI-prover vid återbesöket. Enstaka patienter med till exempel urinretention, meningism eller allmänpåverkan kan behöva inneliggande vård och aciklovir intravenöst kan då bli aktuellt.

#### Recidiverande herpesinfektion

Valaciklovir 500 mg x 2 (alternativt aciklovir 200 mg x 5 eller 400 mg x 3/ famciklovir 125 mg x 2) peroralt. Behandlingstid två till fem dagar. Starta behandlingen tidigt för bästa effekt. Data visar effekt även av endagsbehandling vid recidiv men då i högre doser.

#### Suppressionsbehandling

Vid täta skov kan suppressionsbehandling vara indicerad. Suppressionsbehandling minskar den tysta virusutsöndringen men risken för virustransmission till eventuell partner försvinner inte helt. Peroral behandling kan ges med valaciklovir 500 mg x 1 alternativt 250 mg x 2 (dela tabletten) (alternativt aciklovir 400 mg x 2/famciklovir 250 mg x 2). Vid otillräcklig effekt är behandling uppdelad på två doser per dag att föredra. Vid genombrott trots suppressionsbehandling kan dosen ökas till valaciklovir 500 mg x 2 i tre dagar (alternativt aciklovir 400 mg x 3). Suppressionsbehandlingen bör utvärderas efter sex till tolv månader. Minimiperioden för omprövning av behandlingen bör omfatta minst två recidiv.

#### Speciella överväganden

Allergisk reaktion mot aciklovir/valaciklovir/famciklovir (samtliga hör till gruppen nukleosidanaloger)) är extremt ovanligt. Om allergi föreligger finns inget riktigt bra alternativ. Licenspreparatet natriumfoskarnet intravenöst (fosfonsyraderivat) kan 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 vid känd njursjukdom finns risk för neurotoxiska symtom. Vid misstänkt neuro-/nefrotoxicitet rekommenderas koncentrationsbestämning av aciklovir och dess metabolit CMMG vilket utförs på avdelningen för klinisk farmakologi, KS Huddinge.

#### Graviditet

Vid primärinfektion under sen graviditet eller förlossning finns en betydande risk att fostret/barnet smittas. Goda erfarenheter finns av aciklovirbehandling under graviditet. Handläggning ska ske i samråd med obstetriker. HSV-hepatit är en ovanlig men farlig komplikation. Gravid kvinna som är seronegativ och där partner har en känd genital herpes är ett observandum och obstetriker bör informeras. Suppressionsbehandling av partner och användande av kondom/avhållsamhet bör övervägas.

#### Amning

Aciklovir och valaciklovir hör till klass 1 och kan användas under amning.

#### Anmälan och smittspårning

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 onkogena ”hög risk-typerna” och finns i lesioner som histopatologiskt uppvisar dysplasi (”intraepitelial neoplasi”). Övriga högrisktyper, som oftast inte ger upphov till synliga vårtor, är HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68. De benigna HPV-typerna kan 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 anogenitala ytor. HPV kan överföras vid alla typer av intima kontakter, alltså inte bara vid penetrerande samlag.

Få studier finns som belyser inkubationstiden. Man kan generellt säga att inkubationstiden är lång. I typiska fall av synliga vårtor två till sex månader men den kan vara betydligt längre. Synliga kondylom ses hos cirka 0,5-1 % av den vuxna befolkningen. Subkliniska lesioner är sannolikt betydligt vanligare. Asymptomatisk infektion (bärarskap av HPV-DNA) förekommer hos 20-30 % av sexuellt aktiva vid 20-30 års ålder, d.v.s. genital HPV-infektion är i denna ålder lika vanlig som genital herpes. De flesta prevalensstudier är dock utförda innan HPV-vaccination infördes, så möjligen ser siffrorna nu annorlunda ut i länder med hög vaccinationstäckning

Kondylom kan morfologiskt indelas i akuminata (”spetsvårtor”), papulösa och platta. Färgen på vårtorna kan variera beroende på lokalisation och ålder. En ovanligare typ av lesioner orsakade av högrisk-HPV är Bowenoid papulos som oftast drabbar yngre individer. Lesionerna är multipla, vanligen rödbruna och papulösa men kan även vara platta. De har god prognos trots malignt histologiskt utseende motsvarande avancerad dysplasi. Benämningen ”bowenoid papulos” har egentligen frångåtts (men finns ändå med i ICD 10); dessa lesioner kallas i stället för penil intraepitelial neoplasi (PeIN, eller det tidigare använda begreppet PIN) II-III respektive vulva intraepitelial neoplasi (VIN) II-III. En annan klassifikation är LSIL (low grade squamous intraepithelia lesion, vilket motsvarar främst PeIN/VIN I) och HSIL (high grade squamous intraepithelia lesion, vilket motsvarar främst PeIN/VIN II, III). Den allra senaste klassifikationen, som nu börjat användas är istället begreppet ”odifferentierad PeIN” för HPV-positiva lesioner, och ”differentierad PeIN” för HPV-negativa lesioner. Terminologin kan alltså verka förvirrande men samtliga ovan nämnda benämningar förekommer. Numera finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) för peniscancer, och det sker veckovis nationella konferenser dit fall av höggradig dysplasi kan anmälas. För detaljer, se hemsidan (SSDV.se). Motsvarande SVF för vulvacancer finns.

HPV kräver (liksom HSV) en ingångsport och vårtorna uppkommer ofta på hud/slemhinna utsatt för trauma vid samlag. Rakning av pubisregionen har medfört att kondylom på denna lokal är mycket ofta förekommande hos både män och kvinnor. 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, i bakre kommissuren, kring klitoris och introitus vanliga lokaler för kondylom. Vårtor kan även finnas i vagina och på portio vilket är predilektionsställe för cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) och cancer (men kräver då infektion med en högrisk-typ). Meatusengagemang är vanligare hos män än kvinnor. Både män och kvinnor kan ha perianala vårtor. Intraanala kondylom kräver vanligen receptivt analsamlag. Ofta finns också viruset på fler ställen än där vårtor hittas.

#### Diagnostik

Kondylom är i första hand en klinisk diagnos. I atypiska fall eller för dysplasidiagnostik 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). Virustypning används ganska sällan i klinisk rutin förutom i screeningprogrammet för kvinnor.

#### Behandling

Tillgänglig behandling åstadkommer framförallt borttagande av synliga vårtor. Latent virus kan finnas kvar och ge upphov till recidiv. Behandlingen får därför ofta upprepas. 20 % av patienterna får problem med täta recidiv och utgör en terapeutisk problemgrupp. Cirka 80 % blir av med kondylomen inom ett år. Det är individuellt vilken typ av behandling som passar den enskilda patienten, hur olika biverkningar tolereras m.m. 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 tre till sex 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/eller symtomgivande (psykosexuellt lidande, sveda, klåda, dyspareuni) lesioner. 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 två gånger dagligen i tre dagar. Eventuell upprepning av behandlingen efter fyra till sju dagar, en till fyra behandlingsomgångar ges. Behandlingen fungerar bäst på "spetsvårtor" på tunt epitel men fungerar dåligt på hudytor med tjockare epitel samt i meatus och perianalt. För att undvika uttalade lokala biverkningar (sår, sveda, ömhet är vanligt) är det väsentligt att noggranna instruktioner ges till patienten. Denna behandling är lämplig för såväl *primär- som specialistvård*.

**Imikvimod kräm:** Substansen verkar immunomodulerande genom att åstadkomma induktion av cytokiner viktiga för elimination av HPV. Krämen appliceras tre gånger per vecka i upp till 16 veckor. Detta preparat hör 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 oklar anledning visat bättre effekt hos kvinnor än hos män. Det går bra att ge imikvimod till immunsupprimerade, men försiktighet bör iakttas vid kollagenoser.

**Kirurgisk behandling:** Kirurgisk behandling kan ske med: D**iatermi, 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 (klass 2). Imikvimod bör inte heller användas vid graviditet (klass 2). 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. En ovanlig HPV-manifestation hos barn är juvenila larynxpapillom. Vid amning betecknas podofyllotoxin som klass 3, och imikvimod som klass 1.

**Partner:** Någon obligatorisk undersökning av partner behöver inte göras. Partner kan söka vid eventuellt utslag eller 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 och smittan är alltså inte av ping-pong-typ.

**Vaccin:** Numera finns endast ett vaccin registrerat i Sverige: Gardasil 9R (nonavalent) (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Vaccinerna är i första hand profylaktiska och bör helst ges före sexualdebut. I många fall kan vaccinering löna sig även för redan sexuellt aktiva. Vaccinerna bygger på syntetiskt framställda virusliknande partiklar och har visat sig mycket effektiva. I praktiken har man med dessa uppnått full skyddseffekt mot genital HPV-infektion orsakad av de virustyper man vaccinerats mot. Allmän vaccinering av unga kvinnor sker i Sverige i årskurs 5 från 2012 och sedan hösten 2020 är även unga män inkluderade i skolvaccinationsprogrammet. Anledningen till att man dröjt med att inkludera män 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. Studier kring terapeutiska vacciner pågår.

**Kondylom hos barn**: Diskussion om smittsamhet har väckts framför allt i fall där anogenitala vårtor uppstått hos barn. Smitta via förlossningskanalen (vertikal smitta) kan förekomma. En annan konsekvens av smitta via förlossningskanalen är juvenila larynxpapillom, vilka orsakas av HPV 11.

Frågan om sexuellt övergrepp ska alltid beaktas. Möjligheten av överföring från mamman finns och är vanligen orsaken till kondylom hos barn; sannolikheten för vertikal smitta minskar gradvis hos

barn äldre än fyra år men kan inte helt uteslutas heller hos äldre barn. Det finns mycket få kriterier att gå efter vid sådan utredning (specialistfall, helst i samråd med andra specialister). Hos många barn, och framför allt yngre, torde enbart förekomst av kondylom i de flesta fall inte indikera sexuellt övergrepp. Hos barn hittas ofta kutana HPV-typer i kondylom vilket inte heller utesluter sexuella övergrepp med fingrar. Förutom sexuell smitta är möjliga smittvägar autoinokulation från handvårta eller inokulation av virus från annan familjemedlems vårta. Indirekt smitta via föremål som handdukar kan inte uteslutas men är ovanligt. Hos barn med kondylom bör man vara frikostig med provtagning för annan STI. Ett positivt prov för gonorré och/eller klamydia stärker övergreppsmisstanken.

Utredning Socialanamnes: Syskon, föräldrar, andra familjemedlemmar, BVC-kontakter mm. Status: Hela hudkostymen inklusive genitalia inspekteras noggrant (eventuellt traumatiska skador, blåmärken eller ärr 4 noteras). Provtagning: HPV-test rekommenderas i allmänhet inte (fynd av kutan HPV-typ utesluter inte sexuellt övergrepp då fingersex är vanligaste formen av sexuellt övergrepp). Undersökning av föräldrarna är ibland av värde, och uppskattas ofta. Test för att utesluta annan STI rekommenderas med provtagning för klamydia och gonorré från svalg, urin och rektum. Provtagningen bör göras försiktigt och efter information och i samråd med patient och förälder. Om något i anamnes eller status, förutom vårtan, inger misstanke på sexuellt övergrepp ska orosanmälan göras till sociala myndigheter. Det kan, som nämnts ovan, ibland vara av värde att se patienten i ett multidisciplinärt team med barnläkare.

Behandling: Exspektans ska alltid övervägas då förändringarna kan gå i regress spontant. Om patienten har påtagliga besvär rekommenderas skrapning och bränning, vanligen i narkos (remiss till barnkirurg). Användning av lokalbehandling kan vara ett bra alternativ, och i litteraturen finns beskrivet användning av podofyllotoxin och imikvimod på barn.

### Ospecifik uretrit och ospecifik cervicit

I dessa riktlinjer/rekommendationer definieras begreppet ospecifik uretrit/cervicit som en symtomgivande infektion där prov för gonorré, klamydia och *Mycoplasma genitalium* är negativa och som uppfyller nedan angivna kliniska kriterier. På svenska STD/STI-mottagningar brukar dessa fall omfatta knappt en tredjedel av alla med uretrit.

#### Bakgrund och klinik

Uretrit, urinrörskatarr, 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. En varig gul flytning ska inge misstanke på gonorré, Samtidig pollakisuri, trängningar, värk infraumbilicalt och utstrålande värk mot testiklarna är ett tecken på prostatit eller undantagsvis cystit. Hos kvinnan är symtomen på uretrit miktionssveda men mer sällan uretral flytning. 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. Det finns tyvärr ingen konsensus globalt hur cervicit ska definieras eller verifieras. Detta är också orsaken att det ofta saknas internationella riktlinjer för handläggning av cervicit. Olika definitioner beskrivs nedan under diagnostik.

Kända orsaker till uretrit/cervicit som infektion med Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis och M. genitalium beskrivs under respektive kapitel. Infektion med Trichomonas vaginalis är numera mycket sällan förekommande såväl i Sverige som i övriga europiska länder och därför nästan aldrig ett alternativ som orsak (differentialdiagnos). Herpes simplex virus (HSV)-infektion kan ibland yttra sig som enbart uretrit (utan blåsor och sår) och typiskt är då en uttalad dysuri distalt i uretra. I det färgade utstryket ses ofta förutom neutrofila granulocyter ett inslag av mononukleära celler. Vid primärinfektion med HSV med blåsor och sår finns 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 kausalt 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 då antibiotika mot klamydia inte har effekt mot anaeroba bakterier.

#### Diagnostik

**Uretrit:** I ett färgat utstryk av sekret från uretra ses vid mikroskopi en ökning av polymorfnukleära neutrofila leukocyter (PMNL) Den vedertagna definitionen vad som är en uretrit är > 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 och vid uretrit brukar det finnas en flytning det vill säga ett ökat utbyte. Miktionsfritt intervall på minst en 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. Sådan förekommer till exempel hos män som tidigare har haft klamydia, infektion med M. genitalium eller gonorré och denna kan kvarstå i många år, men kan också vara indikation på en asymptomatisk sexuellt överförd infektion orsakad av klamydia eller *M. genitalium*.

**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 mukus, minst 2 hpf som inte ligger intill varandra etc). Fler PMNL än epitelceller i vaginalt våtutstryk (slidsekret i fysiologisk koksaltlösning och fasmikroskopi i 400 gångers förstoring) föreslagen av Lars Weström används ofta i Sverige. Lättblödande YMM (Lindner) eller varig flytning från YMM (Brunham) är andra definitioner. Få jämförande studier har gjorts. Weströms definition tycks vara den något bättre än övriga. Minst två definitioner varav en är fler leukocyter än vaginalepitelceller ger sannolikt en hög specificitet och god sensitivitet.

Det färgade utstryket är essentiellt för gonorrédiagnostik. Nedre buksmärtor, postcoitala blödningar eller mellanblödningar är symtom som förekommer liksom ökad/förändrad vaginal flytning, men som också ofta ses vid bakteriell vaginos utan annan påvisad orsak. Därför bör man initialt vara restriktiv med behandling annat än mot eventuell bakteriell vaginos. Vid symptomatisk uretrit eller cervicit bör alltid NAAT för klamydia, gonorré och M.genitalium tas. Att avvakta med NAAT för M. genitalium till dess svar för klamydia och gonorré finns med negativt utfall liksom om kvarstående symptom trots adekvat behandling för NAAT-positiv klamydia kan vara en acceptabel alternativ handläggningsstrategi.

#### 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 helt eftersom testets sensitivitet inte är 100 %.
- Vid epidemiologisk misstanke på klamydia eller *M. genitalium*-infektion innan provsvar kommit.

Avsaknad av subjektiva besvär och flytning trots kliniska tecken på infektion och/eller mikroskopisk uretrit/cervicit är inte motiv för omedelbar antibiotikabehandling.

**Vid okomplicerad infektion:** Tablett doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen i en vecka.

Vid överkänslighet eller allergi mot doxycyklin kan tablett tablett azitromycin 500 mg första dagen följt av 250 mg dagligen i ytterligare fyra dagar förskrivas. Vid vistelse i område med hög UV-strålning kan lymecyklin 300 mg i tio dagar alternativt azitromycin enligt ovan förskrivas.

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

**Vid graviditet:** Se riktlinjer för klamydia.

**Partner:** Erbjuda regelbunden sexualpartner undersökning och epidemiologisk behandling, helst med samma typ av läkemedel.

**Uppföljning:** Endast vid kvarstående symptom trots behandling rekommenderas återbesök.

**Vid kvarvarande symtom efter tre veckor:** Verifiera att uretrit/cervicit föreligger enligt ovan. Kontrollera följsamhet till behandling. Uteslut reinfektion. Togs inte prov för M. genitalium initialt bör detta tas och om positivt med makrolidresistensbestämning.

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

Förlängd kur med doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen upp till tre veckor, särskilt om patienten rapporterat tillfällig förbättring med detta medel tidigare. Tablett azitromycin 500 mg dag 1, 250 mg dag 2-5 kan övervägas förutsatt att prov för M. genitalium tagits (och om positivt inte påvisad makrolidresistens). Resistensutveckling allmänt samt risk för förlängd hjärtretledning (QTc-tid) bör alltid beaktas och EKG bör alltid tas om patienten använder vissa SSRI-preparat eller andra läkemedel som kan ge denna biverkan.

Postinfektiös inflammation förekommer också och då kan NSAID (t ex tablett ibuprofen 400/600 mg x 3 i sju till tio dagar) ha effekt.

Kombinationsbehandling med tablett metronidazol 400 (500) mg x 2 i en vecka rekommenderas endast inom områden där trikomonas är vanligt förekommande. Det är 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 inte prov för U. urealyticum tagits) och där patienten inte svarat på behandling med doxycyklin kan tablett klaritromycin 250 mg x 2 dagligen i tio 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.

### Trikomonas

#### Bakgrund

Trikomonas anses vara den vanligaste icke-virala STI internationellt men är sällsynt i Sverige. Trikomonas, candidavulvovaginit och bakteriell vaginos är globalt sett tre vanliga orsaker till genitala symtom hos fertila kvinnor.

*Trichomonas vaginalis* tillhör undergruppen flagellater av protozoerna (encellig mikroorganism), som framför allt infekterar skivepitelet i vagina, uretra och parauretrala körtlar. Symtomen beror på att parasiten skadar det genitala epitelet. 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. Det finns evidens för att trikomonas är associerad med mer allvarliga tillstånd som ökad känslighet för hiv, malignitet (prostata och cervix) och graviditetskomplikationer. *Trichomonas vaginalis*-virus är ett RNA-virus som finns i *T. vaginalis*, men den kliniska signifikansen är dåligt känd.

#### Klinik

**Kvinnor:** Infektion av kvinnliga genitalia ger varierande symtom från symtomlöshet till akut, uttalad inflammation. Trikomonas kan orsaka stora förändringar av vaginalfloran och förekommer ofta samtidigt som bakteriell vaginos. Majoriteten av infekterade kvinnor (50-85 %) är symtomfria, men symtomen kan öka med tiden (hos 1/3 av kvinnorna inom 6 månader). Obehandlade infektioner kan kvarstå månader-år. Symtomen varierar, men kan vara sveda, klåda, flytningar (illaluktande), dysuri, dyspareuni och låg buksmärta. Utan behandling kan symtomen förvärras och orsaka uretrit eller cystit.

Viktigt att veta är att infektionen hos kvinnor även engagerar uretra och parauretrala körtlar. Vid undersökning ses erytem i vulva och vagina. Den typiska flytningen är gulgrön och riklig (förekommer hos 10-30 %). Punktata blödningar kan ses i vagina och på cervix (strawberry cervix/colpitis macularis). De typiska symtomen som inflammerad ”jordgubbslik” cervix och skummande flytning förekommer bara hos 2 % av infekterade. De flesta kvinnor med trikomonaskolpit uppfyller kriterierna för bakteriell vaginos.

**Män:** Infektioner hos män är asymtomatiska i 50-75 %. Symtomen är flytning och dysuri, men mild uretrit, epididymit och prostatit kan förekomma. Symtomen är ofta övergående. De specifika symtomen räcker inte för diagnostik.

#### Diagnostik

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.
Mikroskopi av wet smear är diagnostisk om man ser T. vaginalis röra sig i preparatet. Mikroskopi har en känslighet på 60-70 %, men sensitiviteten sjunker snabbt med tiden (till 20 % efter 10 min). Hos män är TV svår att påvisa, men mikroskopisk uretrit förekommer ofta.
NAAT (*Nuclear Acid Amplification Test*) på vaginalprov och urinprov (män) har hög sensitivitet och specificitet. NAAT finns kommersiellt tillgängligt.

#### Behandling

Trikomonas behandlas systemiskt. Partnerbehandling ska ges efter STI-provtagning.

Okomplicerad infektion:

- Metronidazol, engångsdos 2 g. (Kvarstående T. vaginalis cirka 20 %).
- Tinidazol, engångsdos 2 g, tolereras sannolikt något bättre men är dyrare. (Kvarstående T.vaginalis c:a 10 %). *Licenspreparat.*
- Om patienten uppfyller kriterierna för bakteriell vaginos ges behandling, metronidazol 500 mg x 2 x 7 eller motsvarande.

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

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

Vid recidiverande symtom tänk på:

- 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 sju dagar (och om detta inte hjälper tinidazol 2 g dagligen i sju dagar). Vid fortsatt symtomatologi kan intravaginalt administrerade antimikrobiella preparat där clotrimazol (Canesten) finns registrerat ges.

**Graviditet och amning:** Metronidazol tillhör grupp 2 och tinidazol grupp 2 (men begränsad erfarenhet). Internationell konsensus är dock att metronidazol kan ges under hela graviditeten. Metronidazol utsöndras i bröstmjölk, men terapeutisk dos torde inte påverka barnet (grupp 2). Uppehåll i amningen under 12 – 24 timmar finns rekommenderat.

Tinidazol bör inte ges varken under graviditet eller amning på grund av mindre erfarenhet. Rapporter finns om effekt av clotrimazol, vilket kan ges under såväl graviditet som amning. Spontanläkning förekommer. Infektion i sen graviditet bör behandlas på grund av risk för prematur förlossning eller överföring till barnet i samband med förlossningen.

**Uppföljning:** Ingen rutinmässig kontroll.

**Anmälan och smittspårning:** Partner behandlas efter sedvanlig komplett undersökning. Trikomonas tillhör inte smittskyddslagen.

## Ulcus molle (Chancroid)

### Bakgrund och klinik

Mycket ovanlig infektion i stora delar av världen, utom i enstaka länder (Malawi, norra Indien). Sporadiska fall kan förekomma och blir initialt lätt feldiagnostiserade som genital herpes. Förekommer som orsak till icke-genitala sår hos barn och ungdomar i södra Stillahavsområdet. Ulcus molle orsakas av *Haemophilus ducreyi*, som är en gramnegativ bakterie. Bakterien kan finnas i vagina och uretra, ibland även i anus.

Inkubationstiden är kort, tre till sju dagar. Infektionen börjar som ömma erytematösa papler, som övergår till pustler som spricker och ger ytliga sår, s.k. mjuk schanker (syfilis kallas hård schanker) med underminerad ”ruggig” kant. Förändringarna sitter på corona, preputiet och glans resp. labiae, introitus och perianala området. Såren kan obehandlade kvarstå i månader.

Kliniskt ses vanligen flera genitala sår, mjuka och ömmande. Lokala ensidiga svullna lymfkörtlar finns hos ungefär hälften av patienterna, och kan utvecklas till s.k. buboner (smärtsamma bölder) som kan spontanrupturera. Autoinokulation från primärsår till motsatt sida kan orsaka ”kissing ulcers”. *H. ducreyi* har även hittats hos asymtomatiska personer.

### Diagnostik

Diagnosen är trolig om samtliga av dessa kriterier är uppfyllda:

1) Ett eller flera smärtsamma genitala sår
2) Regionala lymfkörtlar
3) Negativa syfilisprover
4) Negativa herpesprover

*Indikation för testning:* Genitala sår med möjligt smittotillfälle i länder med förekomst av H. ducreyi. Provtagning/laboratoriediagnostik: Odling är referensmetod, men bakterien är svår att odla. Sensitiviteten är bara 75 %. Prov från sår är mer känsligt än prov från lymfkörtel. NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) finns på mikrobiologiska laboratoriet i Göteborg. Sårsekret, taget med pinne med plast- eller metallskaft (ej trä), alternativt aspirat från adenit, skickas i steril NaCl. NAAT för HSV och syfilis ska alltid tas samtidigt liksom hiv-prov.

### Behandling

Obehandlade sår kan kvarstå i flera månader. Adekvat behandling läker infektionen och symtomen. Förbättring bör ske inom en till två veckor. 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.

*Förstahandsbehandling:* Ceftriaxon 250 mg med lidocain im som engångsdos eller Azitromycin 1g som engångsdos (infektion med Mycoplasma genitalium ska först uteslutas)

*Andrahandsbehandling:* Ciprofloxacin 500 mg x 2 i 3 dagar

*Behandling av gravida:* Ceftriaxon kan användas både till barn och gravida.

#### Uppföljning

Klinisk uppföljning efter tre till sju dagar. Såret är vanligen läkt inom två veckor medan adeniter läker långsammare. Viktigt är att även följa upp serologin för hiv och syfilis.

Vid utebliven förbättring trots antibiotika:

- är diagnosen rätt?
- finns annan samtidig STI eller hiv?
- följsamhet?

#### Anmälan och smittspårning

Ulcus molle hör inte längre till smittskyddslagen. Sexpartner inom tio dagar före symtomdebut bör alltid undersökas och behandlas oavsett egna symtom.

### Gonorré

#### Bakgrund

Gonorré orsakas av *Neisseria gonorrhoeae*, en gramnegativ diplokock.

Sedan mitten av 1990-talet har antalet rapporterade gonorréfall i Sverige ökat från 211 fall 1996 till 3245 fall 2019. En påtaglig årlig ökning har setts sedan 2009. Under 2019 ökade gonorré i alla åldersgrupper hos både män och kvinnor. Majoriteten var smittad i Sverige. Sjuttiotre procent av fallen utgjordes av män. Gruppen män som har sex med män utgjorde hälften av alla rapporterade fall. Under 2020 och 2021 minskade antalet anmälda fall av gonorré (2692 respektive 2736 fall). Detta är sannolikt en effekt av covid19-pandemin

#### Klinik

Inkubationstiden vid urogenital gonorré är vanligen två till tio dagar. Nästan alla män med urogenital infektion har symtom medan endast cirka 50 % av kvinnor har detta.

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. Det är under debatt om smitta kan ske via saliv.

Okomplicerad infektion hos mannen är en uretrit med symtom som flytning, ofta purulent, och miktionssveda. Trängningar till miktion och klåda i urinröret kan även förekomma.

Okomplicerad infektion 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 miktionssveda.

Bartholins körtlar kan infekteras och då leda till bartolinit med en oftast ensidig labial svullnad.

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

Faryngit som vanligen är asymtomatisk, sprids till svalget via oro-genital kontakt. Smitta via saliv, t.ex. djupa kyssar, är omdiskuterad men kan ej uteslutas.

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 gonokockinfektion (DGI) orsakas av hematogen spridning men är sällsynt. 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 hudlesioner i form av pustler som kan bli nekrotiska, vanligen ett fåtal och ofta 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. Numer analyseras och besvaras gonorré på samma prov som vid testning för klamydia och testningen för gonorré sker därmed i praktiken rutinmässigt.

**Molekylärbiologiska tester:** Test med genetisk amplifieringsteknik, s.k. NAAT (nucleic acid amplification test), är speciellt lämpliga att använda vid screening av asymtomatiska individer. De flesta laboratorier utför kombinationstest för gonorré och klamydia på samma prov. Vid symtom tydande på gonorré eller epidemiologisk misstanke ska testet kombineras med gonorréodling och helst också med mikroskopi. NAAT har signifikant högre känslighet än odling för att påvisa *N. gonorrhoeae*, framför allt från svalg och rektum. Korsreaktion med andra Neisseria-arter förekommer, särskilt i svalget. Falskt positiva prover kan vara ett problem, framför allt i grupper med låg prevalens av gonorré. För att säkerställa diagnosen krävs därför att ett konfirmerande NAAT med annan genetisk målsekvens hos N. gonorrhoeae utförs på samma prov, vilket laboratorier gör rutinmässigt innan provet svaras ut. En nackdel med NAAT är att resistensbestämning inte kan göras.

Vid provtagning för NAAT rekommenderas en blåsinkubationstid på minst en timme (se lokala provtagningsanvisningar).

Män: Första portionen urin cirka 10 ml. Vid större mängd urin kan sensitiviteten minska.

Kvinnor: Självtaget prov från slidan (vaginalsekret) i transportmedium eller i första portionen urin cirka 10 ml (se lokala provtagningsanvisningar). Enbart urinprov ska undvikas eftersom man då missar några procent av infektionen. 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 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 inte ha kissat under minst en timme 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, får torka och färgas med metylenblått.

Direktprovet är så gott som alltid positivt för män med symtom, men endast för 30-50% av kvinnor. För positivt prov krävs gonokocker liggande intracellulärt i granulocyter två och två (diplokocker) med långsidan mot varandra. Specificiteten vid uretraprov är hög när undersökningen utförs av erfaren bedömare (>99%).

*Neisseria meningitidis*, en sällsynt orsak till uretrit, kan mikroskopiskt inte skiljas från *N. gonorrhoeae*.

**Odling:** Odling är referensmetod. Resistensbestämning görs alltid vid positiv odling. Pågående antibiotikabehandling i samband med provtagning kan påverka testresultat negativt. 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 NAAT 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. Odlingsprov från svalg och rektum har jämfört med NAAT en sensitivitet på <60 %.

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 minskad resistensutveckling. 2019 var resistensen mot azitromycin och cefixim 12 respektive 1 %. Ingen resistens sågs mot ceftriaxon eller spektinomycin. Sextio procent av stammarna var resistenta mot ciprofloxacin. Noggrann övervakning är nödvändig för att följa resistensutvecklingen.

#### Behandling

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

Gonorréodling ska alltid utföras innan behandling ges. Regelbundna sexualpartner 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 sexualpartner behandlas beroende på klinisk bild och provtagningsresultat.

#### Behandling vid okomplicerad anogenital och faryngeal infektion

När behandling ges på klinisk eller epidemiologisk misstanke eller vid positivt direktprov då resistensbestämning inte finns tillgänglig: Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt, engångsdos.

Andrahandsalternativ: Cefixim 400-800 mg peroralt, engångsdos (licenspreparat). Behandlingssvikt kan ses vid svalggonorré även vid känslig stam. Cefixim kan vid svalggonorré kombineras med azitromycin 2 g peroralt, alternativt kan man överväga att ge ytterligare en dos cefixim 400 mg

peroralt dag 2 enligt klinisk erfarenhet. Cefixim rekommenderas endast om ceftriaxon inte finns tillgängligt eller om intramuskulär injektion inte kan ges.

Spektinomycin 2 g intramuskulärt, engångsdos (licenspreparat). Bör undvikas som monoterapi av svalggonorré och ges då i kombination med azitromycin 2 g peroralt. Spektinomycin är en aminocyklitol och bildar en helt egen antibiotikagrupp. Enda indikationen är gonorré. Spektinomycin kan ges vid penicillinallergi.

Finns resistensbestämning tillgänglig som visar att aktuell gonokockstam är känslig för ciprofloxacin kan behandling ges med ciprofloxacin 500 mg peroralt, engångsdos.

På senare tid har biverkningar från muskulatur och leder samt nervsystemet uppmärksammats vid behandling med kinolon- och fluorokinolonantibiotika. Ciprofloxacin ska undvikas till dem som tidigare fått allvarlig biverkan av denna typ av antibiotika. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter över 60 år, vid behandling med kortikosteroider, vid njursjukdom samt till organtransplanterade.

#### Behandling vid graviditet och amning av okomplicerad anogenital och faryngeal infektion

Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt, engångsdos. Alternativt ges spektinomycin 2 g intramuskulärt, engångsdos. Detta preparat kan ges vid penicillinallergi.

#### Gonokockkonjunktivit

Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt, engångsdos. Patienten handläggs i samråd med ögonläkare.

#### Epididymit

Oftast oklar etiologi då behandling insätts. Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt, engångsdos samt peroralt doxycyklin 100 mg x 2 i 10-14 dagar. Behandling behöver ofta ske i samråd med urolog. Observera att denna behandling inte täcker upp för samtidig infektion med *Mycoplasma genitalium*.

#### PID

Oftast oklar etiologi då behandling insätts. Polikliniska fall: Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt, engångsdos samt peroralt doxycyklin 100 mg x 2 och metronidazol 400 mg x 2 i 14 dagar. Observera att denna behandling inte täcker upp för samtidig infektion med M. genitalium. Behandling bör ske i samråd med eller av gynekolog.

#### Disseminerad gonokockinfektion

Ceftriaxon 1 g (med lidokain) intramuskulärt eller intravenöst en gång/dygn. Andrahandsalternativ är spektinomycin 2 g intramuskulärt två gånger/dygn. Parenteral behandling upp till 2 dygn efter klinisk förbättring sedan cefixim 400 mg x 2 peroralt. Total behandlingstid 7 dagar.

#### Anmälan, smittspårning och övrig handläggning

Gonorréinfektionen är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen och smittspårning ska göras. Patienten rekommenderas avhållsamhet tills uppföljning efter behandling genomförts. Patient, som ändå har samlag under denna period, är skyldig att minimera risk för smitta (t.ex. användning av kondom) och informera partnern om aktuell infektion. Fast partner (återkommande sexpartner) behandlas direkt efter provtagning.

#### Kontroll efter behandling

Kontrollprov tas alltid efter behandling. Kontrollprov hos symtomfri patient kan göras med NAAT två veckor efter avslutad behandling med upprepad provtagning efter ytterligare en vecka om positivt NAAT i kontrollprovet. Falskt positivt NAAT är inte helt ovanligt vid framför allt rektal- och svalggonorré i upp till fyra till sex veckor efter behandlingsstart. Klar evidens för optimal tidpunkt för kontrollprov med NAAT (framför allt för svalgprov) saknas. Vid kvarvarande symtom rekommenderas odling för att identifiera eventuellt kvarstående infektion och för resistensbestämning. Odling kan utföras tre till sju dagar efter avslutad behandling, helst kompletterad en vecka senare med NAAT för ökad sensitivitet om odlingen är negativ.

## Syfilis

### Bakgrund

Syfilis orsakas av en gramnegativ spiroket; *Treponema pallidum subsp. pallidum*. Denna sprids genom sexuell kontakt, via blod samt från mor till foster via placenta. Enligt WHO inträffade cirka sju miljoner nya fall globalt år 2020 och kongenital infektion är ett problem i många länder. I Sverige minskade syfilis under 1900-talets slut men därefter har antal fall ökat. År 2020 anmäldes 474 fall av syfilis (incidens 4,6 fall/100 000 invånare). Infektionen är vanligast hos män (363 fall, 77 %) och då framför allt bland män som har sex med män. Sverige angavs som smittland i 77 % av fallen.

### Syfilis och smittsamhet

Syfilis smittar vid vaginala och anala samlag samt vid oralsex. Endast tidig syfilis (smitta inom ett år) anses vara smittsam vid sexuell kontakt, medan blodsmitta och smitta till foster kan ske även vid sen syfilis (smittotillfället ligger mer än ett år tillbaka i tiden).

### Stadieindelning och klinik vid syfilis

**Primär syfilis (tidig syfilis):** Inkubationstiden är tio till 90 dagar (vanligen två, tre veckor). På inokulationsstället, oftast genitalt, ses klassiskt ett indurerat, ofta oömt och solitärt sår, i typiska fall med ren glänsande sårbotten (hård schanker). Även ytliga och multipla sår kan ses, men detta är mindre vanligt. Efter någon vecka kan lokala oömma, hårda adeniter palperas. Utan behandling läker såret på sex till åtta veckor.

**Sekundär syfilis (tidig syfilis):** Symtom uppträder fyra till tio veckor efter debut av primärsåret som inte alltid är läkt. Spiroketerna kan sprida 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. Condylomata lata är vårtliknande, fuktiga förändringar som framför allt ses anogenitalt. CNS-symtom med påverkan på ögon, hörsel och kranialnerver kan förekomma och i sällsynta fall kliniskt manifest hepatit eller nefrit. Utan behandling kan recidiv av symtomgivande sekundärsyfilis ses under första året efter smittotillfället.

**Tertiär syfilis (sen syfilis):** Tertiär syfilis ses mycket sällan och kan delas in i benign tertiär syfilis (drabbar hud och skelett), kardiovaskulär syfilis och sen neurosyfilis. Sjukdomsbilden är således mycket varierande beroende på vilka organ som angrips och symtomen uppträder först många 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 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 fastställa.

**Neurologiska symtom** kan således ses både tidigt och sent under förloppet. Kranialnervspåverkan, syn- eller hörselpåverkan, meningit, stroke och påverkat mentalt status kan ses inom de första åren efter smitta. De sena neurologiska manifestationerna (t ex tabes dorsalis och pares) ses runt tio till 30 år efter smittotillfället.

**Icke veneriska treponematoser (yaws, pinta, endemisk syfilis):** Dessa infektioner har blivit mindre vanliga men kan fortfarande förekomma i vissa delar av Asien, Afrika, Syd- och Mellanamerika. Vid utredning av misstänkt syfilis hos en person som kommer från sådant område ska man alltså överväga icke-venerisk treponematos.

### 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.

Vid konstaterad syfilis bör man alltid ta prov för övriga STI, inklusive hiv. Man bör också överväga om behov finns för PrEP-behandling (PrEP=förebyggande behandling mot hiv) till patient med nydiagnostiserad syfilis.

**Provtagning och laboratoriemetoder**: Vanligen baseras diagnosen på serologi. Serologin kan inte skilja mellan syfilis och de nära besläktade icke-veneriska treponematoserna. 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, men man kan då använda direktpåvisning av spiroketen för diagnos.

**Direktpåvisning av T. pallidum** i sårsekret eller från vätskande hud-, slemhinnelesioner (sekundär syfilis).

- Mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi kan utföras direkt på sårsekret från misstänkt primärsår. Alternativt tas sårsekret för NAAT för T. pallidum (analyseras tex på Mikrobiologiska laboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhus) med pinne (plast-, metallskaft) i 1 ml sterilt NaCl eller E-swab.

**Serologiska tester**

- **Specifika treponemala tester:** Påvisar antikroppar (ofta både IgG- och IgM-antikroppar) riktade mot T. pallidum och kommer oftast en till två veckor efter debut av primärlesionen. Förutom TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination test) finns idag ett stort antal 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 screeningtest krävs testning även med TPPA och VDRL/RPR (se nedan) med titrering. För säker serodiagnos krävs positivt utfall i två olika specifika syfilistester. Tillgängliga tester för IgM har låg sensitivitet och specificitet, men IgM kan vara en markör för kongenital syfilis då IgM inte överförs via placenta. Antikroppsnivån på de treponemala testerna är inte korrelerad till sjukdomsaktivitet och kvarstår oftast livslångt. Falskt positiv reaktivitet förekommer.
- **Ospecifika icke-treponemala tester:** Påvisar ospecifika antikroppar och blir vanligen positiva inom några veckor efter smittotillfället. Testerna kan vara negativa i början av det primära stadiet och det kan ta upp till fyra veckor efter debut av primärsåret innan alla patienter hunnit utveckla dessa antikroppar. De mest använda testerna är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) och RPR (Rapid Plasma Reagin). De ospecifika testerna är kvantifierbara och används för att bedöma sjukdomsaktivitet och serologiskt svar efter behandling. Falskt positivt resultat kan bl.a. ses vid andra infektioner, autoimmuna sjukdomar och graviditet. Detta utgör dock inget problem då man numera screenar med specifika tester först. Negativ VDRL/RPR utesluter inte sen syfilis

**Neurosyfilis, diagnostik:** Lumbalpunktion (LP) rekommenderas vid tecken till neurologisk påverkan (t.ex. kranialnervspåverkan, meningit, stroke eller påverkat mentalt status). Vad gäller ögon- och öronsyfilis så kan dessa förekomma både som isolerad sjukdom och som del i neurosyfilis. En patient med enbart ögon- eller öronsyfilis utan tecken till kranialnervspåverkan eller annan neurologisk påverkan behöver inte genomgå lumbalpunktion (LP). Fallen ska dock behandlas som neurosyfilis och i samråd med ögon- eller ÖNH-läkare. Man rekommenderar alltid LP vid tertiär syfilis.

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. Man kan beräkna kvoten mellan TPPA-titer i serum och i likvor, men osäkerhet råder kring hur stor vägledning svaret ger (TPPA-titer i serum/TPPA-titer i likvor, där < 32 anses tala för neurosyfilis och en kvot > 256 tala emot neurosyfilis). Negativ TPPA i likvor anses med stor sannolikhet kunna utesluta neurosyfilis. Ökat antal vita blodkroppar i likvor, förhöjt totalprotein och IgG-index talar för aktiv CNS-infektion. Diagnosen neurosyfilis anses 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. Smittotillfället kan vara svårt att fastställa och 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. Sedan länge används Tardocillin® (licenspreparat med benzatinpenicillin, innehåller även lokalanestetikum: lidokain), vilket ges som en djup intramuskulär (im) injektion. Det är viktigt att aspirera innan injektionen ges för att undvika intravasal injektion (se nedan om Hoignés syndrom).

Vid första behandlingstillfället rekommenderas att man observerar patienten i tio till 15 minuter efter första injektionen (i ena skinkan) innan den andra injektionen ges. Man rekommenderar även att adrenalin (t ex Epipen), kortison och antihistamin finns tillgängligt. 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 skall färsk serologi tas, för att kunna jämföra VDRL/RPR-nivån före och efter behandling.

#### Primär, sekundär och tidig latent syfilis, behandling

Benzatinpenicillin med lidokain (Tardocillin®) 2,4 miljoner (milj) enheter dag 1. Ges som intramuskulär (im) injektion, 4 ml (1,2 milj enheter) i vardera skinkan. Till gravida bör man överväga att ge två injektioner Tardocillin med en veckas mellanrum. Alternativt procainpenicillin 600 000-1,2 milj enheter im dagligen i tio till 14 dagar

#### Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration, behandling

Tardocillin® 2,4 milj enheter im dag 1, dag 8 och dag 15. Vid en ev förskjutning av doserna talar farmakologiska data för att nästa injektion bör ges inom 9 dagar (se CDC). Alternativt procainpenicillin 600 000-1,2 milj enheter im dagligen i 17-21 dagar.

#### Penicillinallergi, behandling vid tidig och sen syfilis

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

#### Alternativa behandlingar vid tidig och sen syfilis

Tidig syfilis: Tetracyklin 500 mg x 4 i 14 dagar (risk för gastrointestinala biverkningar och sämre följsamhet med tanke på dosering). Ceftriaxon 1 g (med lidokain) im dagligen i tio dagar (relativt få studier i nuläget). Azitromycin 2 g i engångsdos (dock risk för resistens och bör undvikas).

Sen syfilis: Tetracyklin 500 mg x 4 i 28 dagar (risk för gastrointestinala biverkningar och sämre följsamhet med tanke på dosering).

#### Neurosyfilis (inklusive ögon - och öronsyfilis), behandling

Bensylpenicillin 18-24 milj enheter (ca 10-14 g)/dygn iv, fördelat på upp till sex doser per dygn (kan även ges som kontinuerlig infusion) i 10-14 dagar. Då denna behandlingstid blir kortare än vid sen syfilis rekommenderas därefter Tardocillin® 1-3 injektioner im med en veckas mellanrum, för att få jämförbar behandlingslängd som vid sen infektion.

Vid allergi mot penicillin rekommenderas enligt riktlinjerna från Storbritannien 2015 doxycyklin 200 mg x 2 i 28 dagar. Enligt riktlinjerna från CDC 2021 och IUSTI 2020 kan man ge ceftriaxon 1-2 g im eller intravenöst (iv) dagligen i tio till 14 dagar (om inte anamnes på anafylaxi mot penicillin finns), även om det vetenskapliga stödet för denna behandling är begränsat i dagsläget. Som alternativ vid penicillinallergi rekommenderas också desensibilisering för penicillin och därefter behandling med bensylpenicillin enligt ovan

#### Benign tertiär syfilis och kardiovaskulär tertiär syfilis, behandling

Tardocillin® 2.4 milj enheter im dag 1, dag 8 och dag 15.

#### Gravid kvinna med allergi mot penicillin, behandling

Något fullgott behandlingsalternativ till penicillin finns inte. Med RAST och hudtest bör penicillinallergi helst uteslutas eller bekräftas. Enligt CDC rekommenderas att allergiska kvinnor desensibiliseras och därefter behandlas med Tardocillin®.

I Janusinfo står: ”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 gram im dagligen i tio till 14 dagar, under övervakning initialt - om inte anamnes på anafylaxi mot penicillin finns. Enligt CDC finns dock fortfarande för lite data för att använda cefalosporiner vid behandling av gravida kvinnor.

Ett alternativ under första trimestern är doxycyklin enligt dosering ovan. En nödlösning kan vara 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 terapisvikt hos barnet efter erytromycin-behandling till mamman och då preparatet inte passerar över placentabarriären i tillräcklig omfattning rekommenderas därför att barnet behandlas efter förlossningen. Enligt CDC är erytromycin ett suboptimalt alternativ både för mor och barn och bör därför inte ges.

För praktisk handläggning av gravid kvinna med syfilis, se nedan

#### Reaktion på syfilisbehandling

**Jarisch-Herxheimer reaktion**: Feberreaktion inom 24 timmar efter inledd syfilisbehandling. Ses oftast vid tidig syfilis (hos 50-70 %). Klingar av inom ett 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 procainpenicillin och Tardocillin®. 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 ett till två år, medan de specifika kvarstår positiva i många år eller hela livet. Blodprov för serologi (titrerad VDRL/RPR) rekommenderas efter 6 och 12 månader vid tidig syfilis och VDRL-/RPR-titern bör gå ner minst två titersteg inom tolv månader efter behandling. Om VDRL blir negativ tidigare kan kontrollerna avslutas. I enstaka fall kan en låg, kvarstående VDRL-/RPR-titer kvarstå. Även en positiv IgM i låg titer kan kvarstå länge. Om patienten inte svarar med adekvat titersänkning bör man göra neurologstatus och klinisk undersökning samt serologisk uppföljning årligen.

Vid **sen syfilis** rekommenderas serologi efter sex, tolv och 24 månader. Ofta brukar en låg VDRL-/RPRtiter kvarstå oförändrad trots behandling och man kan då avsluta kontrollerna om det inte finns misstanke på behandlingssvikt eller neurosyfilis. Vid sen syfilis med negativ VDRL/RPR före behandling kan en uppföljande kontroll tre månader efter avslutad behandling erbjudas (för information om sjukdomen och given behandling), men därefter avslutas kontrollerna.

Olikheter i det serologiska svaret efter behandling kan kopplas till flera olika faktorer: Tidiga syfilisstadier svarar med snabbare nedgång, liksom initialt högre titrar i den ospecifika testen samt vid yngre ålder på patienten. Vid upprepade syfilisinfektioner sjunker däremot titern långsammare.

Vid **neurosyfilis** rekommenderas numera inte rutinmässig uppföljande lumbalpunktion efter behandling av neurosyfilis. Detta gäller immunkompetenta patienter som svarar som förväntat vad gäller serologi och klinik (se CDC).

**För alla syfilisfall gäller att om förväntat kliniskt eller serologiskt svar inte ses så rekommenderas klinisk undersökning, genomgång av anamnes, eventuellt lumbalpunktion och därefter ställningstagande till neurosyfilisbehandling alternativt ombehandling med tre injektioner Tardocillin®.**

#### Anmälan och smittspårning vid syfilis

Tidig syfilis (primär, sekundär och tidig latent syfilis) klassas som allmänfarlig sjukdom och anmäls enligt smittskyddslagen. Patienten 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 skall utföras.

**Primär syfilis:** Undersökning och provtagning av partner de senaste tre till fyra 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 ska man alltid överväga provtagning av hennes barn.

**Partneruppföljning:** Uppgiven kontakt ska följas i tre till fyra månader och vid intag av antibiotika i upp till sex månader. Ibland (t.ex. partner i pågående relation) är det lämpligt att ge epidemiologisk behandling med Tardocillin® i sedvanlig dos vid ett tillfälle, istället för att invänta eventuell serokonversion. Om partnern förblir negativ i serologin efter behandling behövs ingen ytterligare uppföljning.

### 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 förefaller vanligare vid samtidig hiv-infektion. LP rekommenderas frikostigt och bör utföras vid neurologiska symtom, inklusive syn-och hörselpåverkan. Behandling ges som till hiv-negativ patient. Serologisk uppföljning är viktig och långsammare nedgång av antikroppsnivåer kan ses.

### Gravida med syfilis – praktisk handläggning

***Behandling*** ges som till icke-gravid kvinna med motsvarande serologi. Vid tidig syfilis skall dock två injektioner Tardocillin® övervägas. Kopplat till Herxheimerreaktion kan prematurt värkarbete och påverkan på barnet förekomma, vilket gör att man eventuellt kan inleda behandlingen på sjukhus. Risken är dock störst vid tidig syfilis, och vid låga titrar och en infektion som bedöms vara av äldre datum inleds 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 tjugonde graviditetsveckan rekommenderas ultraljud för att bedöma tecken på fetal infektion. Splenomegali, ascites och hydrops talar för infektion. Behandlingen ska dock inte fördröjas i väntan på ultraljudet.

**Uppföljning:** Återbesök och kontroll av serologin två 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 rekommenderas uppföljning av mamman på venereologmottagning, där hon får information om syfilis, given behandling och att ingen risk finns för smitta till barnet vid nästa graviditet (om mamman inte smittas på nytt). Barnet får följas upp via barnklinik i samråd med venereolog.

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

- mammans syfilisserologi samt given behandling
- att hon inte är smittsam, d.v.s. 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 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 ha 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 mammans syfilisstadie. Obehandlad tidig syfilisinfektion under graviditet överförs i nästan alla fall till barnet (i 70-100 % vid primär och sekundär syfilis, samt i 40 % vid tidig latent syfilis), medan smittorisken vid obehandlad sen syfilis anges till 10 % 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 och 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 p.g.a. massiv fosterinfektion
2) Dödfött fullgånget barn med tecken på generell syfilisinfektion
3) Tidig syfilis (**FÖRE ett** 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 tredje till åttonde levnadsveckan. Placenta är förstorad. 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 ett** års ålder). I allmänhet ett barn som smittats in utero av en låginfektiös moder. Barnet föds med latent syfilis och utvecklar senare, ofta efter fem 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 sex till tolv 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 ska kontrolleras vid födelsen av barnläkare, som samråder med venereolog. 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 hos barnet eller om de ospecifika testerna (VDRL, RPR) är två titersteg (d.v.s. fyra 8 gånger) högre hos barnet än hos mamman talar det för att infektionen förts över till barnet. En negativ test för specifikt IgM utesluter dock inte infektion då testen har låg sensitivitet.

Nedanstående **utrednings- och behandlingsförslag** är baserat på CDC:s rekommendationer.

**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
- Röntgen långa rörben. Andra tester som kan vara kliniskt indicerade är hjärt- och lungröntgen, leverprover, ultraljud buk (hepatosplenomegali), ögonundersökning, hjärnstamsaudiometri.
- Vid hud- och slemhinnelesioner görs PCR eller mörkfältsmikroskopi för att påvisa *T. pallidum*.

**Behandling:** Bensylpenicillin 100 000-150 000 enheter/kg iv dagligen. Detta ges de första sju levnadsdagarna med 50 000 enheter/kg/dos iv var tolfte timme och därefter var åttonde timme i tio dagar. Alternativ vid normal likvor är procainpenicillin 50 000 enheter/kg im 1 gång dagligen i tio dagar.

**B) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. Mamman inte adekvat behandlad eller behandlad <4 veckor före partus.**

**Provtagning/utredning**

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff och trombocyter
- Röntgen långa rörben

**Behandling:** Bensylpenicillin enligt ovan (A). Om denna behandling ges kan man avstå från ovannämnda provtagning och utredning. Om provtagning ovan utförs och är normal finns följande behandlingsalternativ: Procainpenicillin 50 000 enheter/kg im 1 gång dagligen i tio dagar eller Tardocillin® 50 000 enheter/kg im i engångsdos.

**C) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. 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), ett, tre, sex och tolv månaders ålder (eller tills seronegativitet). Om påvisade antikroppar är passivt överförda blir VDRL/RPR oftast negativ inom sex till åtta månader och TPPA inom tolv månader. Om uppföljning inte är möjlig rekommenderas behandling av barnet vid partus.

**D) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. 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. Blodprov för VDRL/RPR rekommenderas vid en till tre, sex och tolv månaders ålder (eller tills seronegativitet). Även om lumbalpunktionen var avvikande initialt krävs inte rutinmässig LP vid uppföljning. Förnyad LP rekommenderas dock om barnet har kvarstående ospecifik icke-treponemal reaktivitet i blodet vid sex till tolv månaders ålder.

**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-, öronundersökning)

#### Behandling

Bensylpenicillin 200 000-300 000 enheter/kg iv dagligen, uppdelat på 4-6 doser i tio dagar och därefter kan 1 inj med Tardocillin® ges (se dos nedan) för att få en förlängd period med penicillinemi (jmf behandlingstid nedan).

Om likvor är normal är alternativ behandling Tardocillin® 50 000 enheter/kg (upp till vuxendos 2,4 milj enheter) im dag 1, dag 8 och dag 15.

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 ska 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 könsmottagningen. Ytterligare provtagning ombesörjes av infektionskliniken.

### Kontaktlista

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

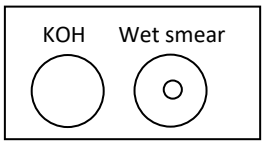
I andra hand: Sjuksköterska, infektionsmottagningen (15408 eller 15132)

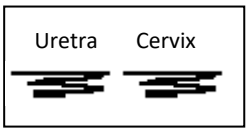
I tredje hand: Bakjour infektionskliniken (sök via växel 09)

#### 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 kontroller 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). Snifftest 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, scrotalinnehåll.
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. 5–36), STI-mottagningen (sid. 37–39)

**Dokumentet är utarbetat av:** Susanna Sandberg