

STI-kompendium

2012

för läkarstuderande

6:e reviderade upplagan

Kompendium i STI och hiv för läkarstuderande

Förord

Juni 2012

Sektionen för venereologi inom SSDV – Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, dvs yrkesföreningen för svenska specialister inom detta område, har sedan -90-talet ansvarat för att ge ut ett kompendium att användas som kurslitteratur eller kompletterande sådan för blivande läkare. STI – intresserade dermatovenereologer har bidragit med sina specialkunskaper och detta är den 6:e uppdaterade och reviderade upplagan. För den som vill fördjupa sig i ämnet rekommenderas: "Seksuellt överförbara infektioner" Moi och Maltau, Gyldendal Akademisk, 2008.

Jag vill tacka alla författare för allt arbete som lagts ned och gratulera dem till ett bra kompendium!

Per Anders Mjörnberg
Ordförande i sektionen för venereologi inom SSDV

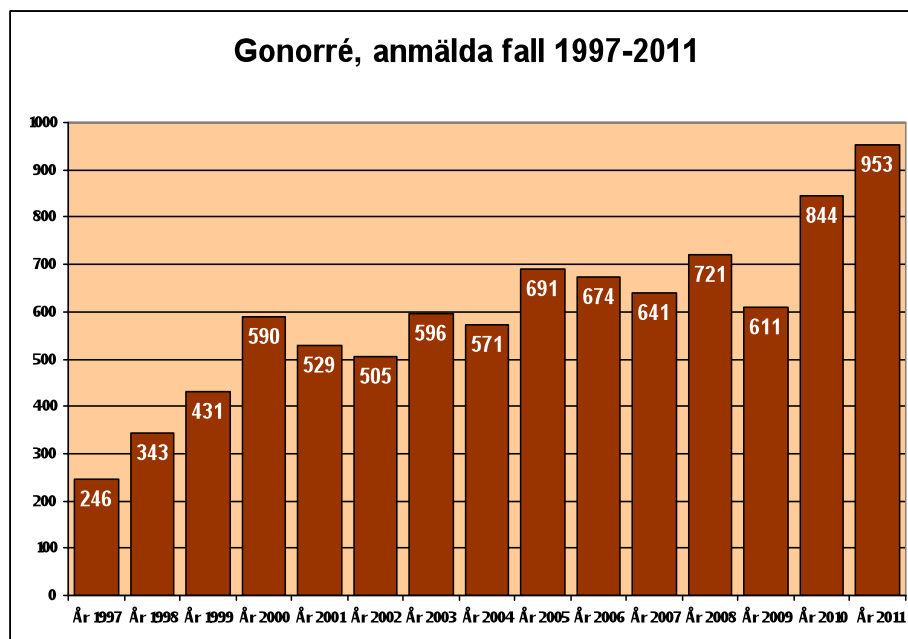
Innehållsförteckning

Gonorré	3
Genitala klamydiainfektioner	7
Mycoplasma genitalium (Mg)	15
Ospecifik (ospecificerad) urethrit/cervicit. Prostatit.	16
Syfilis	19
Chancroid/ulcus molle/mjuk schanker	24
Genital Herpes	25
Genital papillomvirus infektion	30
Vaginit /vaginos	35
Candidos	35
Bakteriell vaginos	37
Trichomoniasis	38
Vulvodyni (vulvasmärta)	39
Hiv-infektion	41

Gonorré

Epidemiologi

Sedan år 1912 har vi i Sverige en relativt tillförlitlig gonorréstatistik då rapporterings-skyldighet föreligger. Varje nytt fall av gonorré anmäls dels av handläggande läkare dels från laboratoriet. Under slutet av 1960-talet sågs en topp med ca 40.000 gonorréfall/år. Denna topp torde ha orsakats av bl.a. friare sexualmoral, introduktion av preventivmedel av icke-barriärtyp och förbättrad laboratorieteknik. Sedan början av 70-talet har en drastisk nedgång av antal fall setts fram till 1996 då 211 fall anmäldes. Flera faktorer torde kunna förklara den dramatiska nedgången: frikostig provtagning, insättande av behandling på klinisk eller epidemiologisk misstanke, enhetliga rutiner för behandling och uppföljning, dessutom ett aktivt smittspårningsarbete. Från 1997 har åter en ökning av antalet fall skett. År 2011 noterades 953 fall varav 31% var kvinnor. Gruppen män som har sex med män (MSM) stod år 2010 för en hög andel av männen (44%). Medelåldern för patienter med gonorré är högre än för patienter med klamydia. Av heterosexuellt smittade män var 52% smittats utomlands år 2010 och då framför allt i Sydostasien. Kvinnor och MSM smittades huvudsakligen i Sverige. Ökningen av gonorrén är oroande och fordrar observans och frikostig provtagning.



Mikrobiologi

År 1879 kunde den tyske hudläkaren Albert Neisser med hjälp av mikroskop påvisa gonokocker i genitalsekret. Ett par år senare fanns metod för att odla gonokocker. Gonokocken, som är en gramnegativ diplokok, tillhör släktet *Neisseria*. Med hjälp av hårliknande utskott på gonokockens yttermembran s.k. pili adhererar bakterien till cylinderepitel och övergångsepitel. Vid mikroskopi observeras gonokocken oftast fagocyterad av polymorfnukleära leukocyter. Resistensbestämning utförs på alla gonokockstammar.

Provtagning

Patienten bör helst inte ha kissat inom en till två timmar före provtagningen.

Direktprov för metylenblåfärgning tas från uretra med rännslev eller plastögla; från avtorkad cervix med bomullspinne eller plastögla. Sekretet stryks ut tunt på objektglas och färgas med metylenblått. Undersökning i mikroskop visar vid gonorré så gott som alltid positivt direktprov hos män med symtom och i 30-40 % hos kvinnor. I direktprovet ses diplokokker liggande med långsidan mot varandra i cytoplasman hos polymorfnukleära leukocyter.

Prov för odling, som fortfarande är referensmetod, tas med ENT-pinne, som sedan stoppas i speciellt transportmedium. Prov från uretra tas på både kvinnor och män 1-2 cm upp i urinröret. Pinnen roteras försiktigt. Vänta några sekunder innan pinnen dras ut så att sekret hinner sugas upp. Prov från cervix tas 1-2 cm upp i cervixkanalen efter att portio torkats av. Anamnes och klinik får i övrigt vägleda om ytterligare provtagning är aktuell. Prov från svalg tas med pinne som stryks mot bakre farynx och mot båda tonsillerna. Prov från rektum tas 3-4 cm upp i analkanalen. Vid symtomatisk rektalinfektion tas prov helst via proktoskop. Observera att känsligheten för svalgodling respektive rektalodling är <60%. Vid misstanke på ögoninfektion tas prov från insidan av nedre ögonlocket. Om septisk artrit misstänks tas prov på ledvätska. Vid misstanke på disseminerad gonokockinfektion tas blododling, som dock oftast är negativ pga varierande bakteriemi.

NAATs (Nucleic Acid Amplification tests) =molekylärbiologiska test är metoder med hög sensitivitet, som med alltmer förbättrad specificitet har kommit att användas i allt större utsträckning. Viss risk finns dock alltså för falskt positiva testresultat. Sensitiviteten är högre än för odling. Dessa metoder är inte ackrediterade för extragenitala lokaler. Resistensbestämning kan heller inte göras. Molekylärbiologiska tester är speciellt lämpliga att använda vid screening av asymtomatiska individer. Prov tas hos män via urinprov (första portionen) och hos kvinnor på urin och från cervix eller vagina.

Transmission

Gonorré kan överföras via samlag, via oro-genital kontakt, från moder till barn vid förlossningen och till ögon via infekterat genitalsekret. Smittsamheten ligger runt 60-70 % vid upprepade oskyddade samlag med infekterad partner.

Klinik

Kliniska manifestationer

Män

uretrit
epididymit
prostatit
proktit
faryngit
konjunktivit
disseminerad gonokockinfektion

Kvinnor

uretrit
cervicit
bartolinit
endometrit
PID/salpingit
perihepatit
periappendicit
proktit
faryngit
konjunktivit
disseminerad gonokockinfektion

Barn

konjunktivit

Inkubationstiden är vanligen 2 - 7 dagar. En mindre del av männen och cirka hälften av kvinnorna utvecklar inga symtom utan har således en asymtomatisk infektion.

Den okomplicerade gonorré-infektionen hos mannen är en uretrit. Symtom vid uretrit är flytningar, ofta purulenta, och miktionsveda. Trängningar till miktion och klåda i urinröret kan även förekomma. En uppåstigande infektion kan resultera i en epididymit med smärta, svullnad och ibland feber, dock vanligen endast lokaliserad till ena testikeln. Även prostatit kan ses som komplikation.

Den okomplicerade infektionen hos kvinnan är en cervicit med eller utan samtidig uretrit. Symtomen är fluor och vid uretrit även dysuri. Bartolinit är en ovanlig manifestation och orsakas av en infektion av Bartolinis körtlar och kan resultera i en labial svullnad. En uppåstigande infektion kan leda till endometrit, salpingit/PID (Pelvic Inflammatory Disease) och ibland även med spridning i fri bukhåla till perihepatit och periappendicit. Ca 10 - 15% av kvinnorna med okomplicerad gonorré får en PID ofta med symtom som buksmärter av varierande intensitet, ibland feber och påverkat allmäntillstånd. Infektionen kan också gå med få eller inga symtom. Som resttillstånd efter en PID kan infertilitet, extra-uterin graviditet och kroniska buksmärter ses.

Proktit kan utvecklas pga smitta via anala samlag. Kvinnor kan få proktit även som resultat av direkt spridning från uretra eller cervix. Faryngit, som vanligen är asymtomatisk, sprids till svalget via oro-genital kontakt. Konjunktivit är ofta en allvarlig komplikation, som obehandlad kan resultera i perforation av cornea och ärrbildning. Konjunktiviten beror på att infekterat genitalsekret spridits till ögat. Denna komplikation kan också ses hos nyfödda barn som då smittats av infekterad moder i samband med förlossningen. Disseminerad gonokock-infektion orsakas av hematogen spridning. Den ses hos upp till ett par procent av patienter med okomplicerad gonorré. Kvinnor drabbas i högre utsträckning än män. De vanligaste symtomen är feber dock inte speciellt hög, septisk artrit som framför allt drabbar någon av de stora lederna såsom knäled, handled, fotled och hudlesioner i form av pustler vanligen lokaliserade till extremiteterna. Blododling är dock sällan positiv. Viktigt att tänk på diagnosen och ta genitala prover!

Immunologiska komplikationer efter gonorré kan förekomma då framför allt i form av enbart en reaktiv artrit eller detta som del av Reiters syndrom.

Behandling och uppföljning

Då en ökande andel av gonokock-stammarna på senare år i allt högre utsträckning uppvisat en nedsatt känslighet eller resistens mot använda antibiotika har infektionen blivit alltmer svårbehandlad. Cirka 20-30% av stammarna är pencillinas-bildande (PPNG = penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*), vilket betyder att de är resistenta mot penicillin. Dessa stammar kan så gott som alltid härledas till utlandet. Känsligheten hos gonokock-stammar för ampicillin, tidigare ett förstahandsmedel, är nu bara ca 30%. Vad gäller ciprofloxacin ses även en ökande resistensutveckling med en känslighet på 25-30%.

Även mot de läkemedel som nu rekommenderas vid behandling av gonorré pågår en resistensutveckling. Som förstahandsmedel vid okomplicerad uro-genital gonorré, i de fall behandling insätts innan resistensbestämning är klar, rekommenderas inj ceftriaxon (Rocephalin®) 250-500mg im, engångsdos (obs innehåller även lidocain). För närvarande (april -12) pågår en europeisk översyn av gonorrébehandlingen, där diskussion förs om ev

ökning av hittills rekommenderad dos av ceftriaxon på 250 mg till 500 mg pga resistensutveckling. Andrahandsalternativ vid behandling är cefixim (Suprax[®]) 400mg per oralt som engångsdos eller inj spektinomycin (Trobicin[®]) 2g im som engångsdos. Såväl Suprax[®] som Trobicin[®] är licenspreparat. Trobicin[®] har dock på senare tid varit svårt att kunna beställa.

I de fall resultat av resistensbestämning föreligger, när behandling insätts mot en okomplicerad uro-genital gonorré, följes detta. En stam känslig för ampicillin kan behandlas med amoxicillin 2g + probenecid 1,0g i engångsdos. En stam känslig för ciprofloxacin kan behandlas med T Ciproxin[®] 500mg i engångsdos.

Observera att de flesta stammar är känsliga för azitromycin in vitro men trots detta ses fall av behandlingssvikt vid engångsdos på 1g. En snabb resistensutveckling mot azitromycin har också setts de senaste åren. Högre dos (2g) ger hög andel gastrointestinala biverkningar.

Vid behandling av svalg-gc ses dålig effekt av spektinomycin trots att stammen in vitro kan vara känsligt för detta preparat. Ceftriaxon har god effekt vid svalginfektion.

Tänk också på att patienter med gonorré ofta samtidigt har klamydia. Tag alltid klamydiaprov och behandla frikostigt på klinisk eller epidemiologisk misstanke.

Vid okomplicerad uro-genital gonorré med stam känslig för använt antibiotikum, symtomfri patient efter avslutad behandling och ingen misstanke på reinfektion görs en kontrollodling 1-2 veckor efter avslutad behandling. Efter gonorré med komplikation, vid svalginfektion eller rektal gonorré rekommenderas två kontroller med ca en veckas mellanrum.

Anmälan skall göras enligt smittskyddslagen dessutom skall partnertuppföljning alltid utföras.

Med tanke på den tilltagande terapeutiska problematiken rekommenderas att alla gonorréfall remitteras till eller sköts i samråd med venereolog. Handläggning och behandling vid komplicerad infektion bör alltid skötas av specialist.

April 2012

Ann-Kerstin Rudén

Hudkliniken

Södersjukhuset

e-post: ann-kerstin.ruden@sodersjukhuset.se

Genitala klamydiainfektioner

Taxonomi:

Ordning: Chlamydiales

Familj: Chlamydiaceae

Genus: Chlamydia (Chlamydophila)

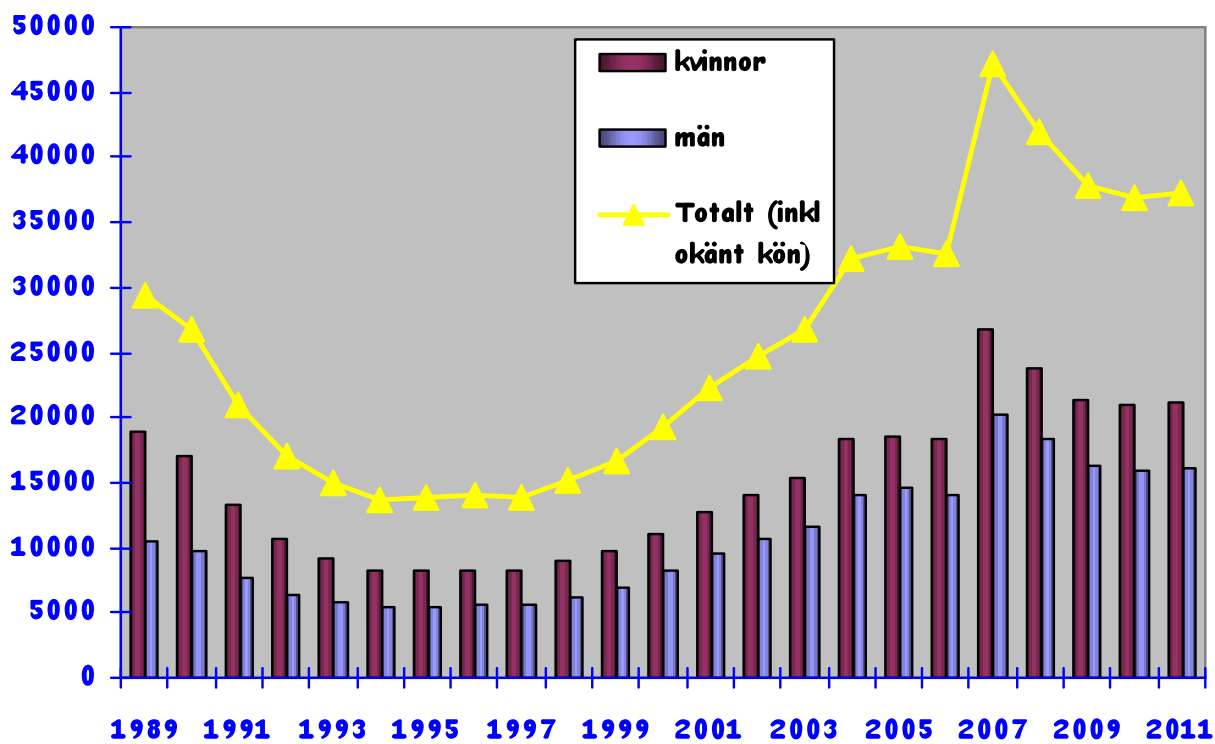
Species (humanpatogena): *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*

Klamydiafamiljen består av nio bakteriearter varav tre nämnda ovan kan ge sjukdom hos människa. En av dessa arter är *Chlamydia trachomatis* som kan indelas i *ompA*-genotyper. En grupp av dessa (genotyp A-C) är orsaken till trakom. En annan grupp (genotyp Ba och D-K) orsakar den sexuellt överförd sjukdom som allmänt kallas klamydia och en sista grupp (L₁–L₃) är orsaken till den sexuellt överförd sjukdomen lymfogranuloma venereum (LGV). LGV förekommer i Afrika, Sydamerika och Västindien och är mycket ovanlig i ”västvärlden”, men förorsakade en mindre, ännu inte upphörd, epidemi bland män som har sex med män (MSM) under början av 2000-talet, varav drygt 20 stycken har hittats i Sverige. Se nedan.

Klamydiabakterien är genetisk mycket stabil och ofta kan *en* genotyp vara förhärskande inom ett geografiskt område under en mycket lång tidsperiod som t ex genotyp E i Sverige och i större delen av Europa är för närvarande. Den höga genetiska stabiliteten är möjligen också orsaken till att antibiotikaresistens inte förekommer i praktiken. *C. trachomatis* är en gramnegativ bakterie utan cellvägg som inte kan bilda eget ATP. Tillväxt och delning sker därför inne i eukaryota celler. Patogenesen anses knuten till immunförsvaret mot infektionen snarare än direkta skadeverkningar av bakterien. Bakterien har två livsfaser den företrädesvis extracellulära skepnaden EB (elementary body) som smittar och den intracellulära när bakterien förökar sig som kallas RB (reticulate body). Vårdcellen med RB går in i en programmerad celldöd, apoptos, EB frisläpps och kan infektera nya celler. Livscykeln är under laboratorieförhållanden 48-72 timmar. I mycket ovanliga fall, när vårdcellen är utsatt för stress och exponerad för interferon- γ kan RB ”fastna” i detta tillstånd och bli en så kallad persistent body (PB) som kan leda till en mer kronisk inflammation.

Epidemiologi

Av kliniker rapporterade fall av klamydiainfektion i Sverige 1989-2011. (källa SMI).



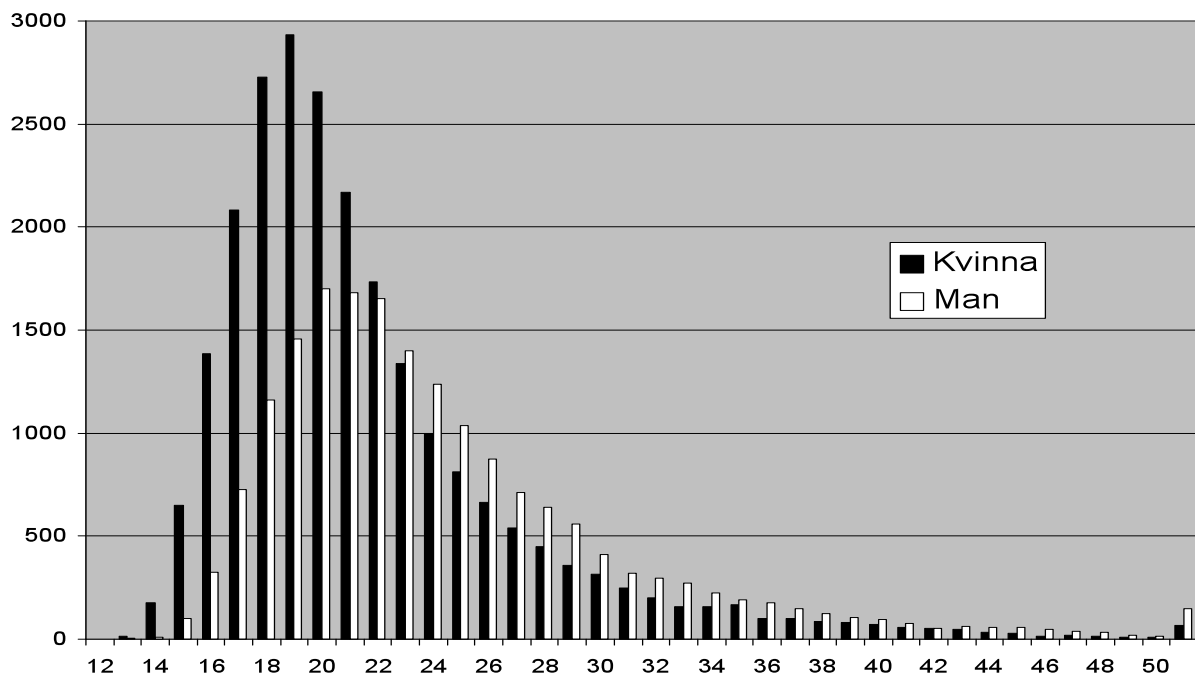
Som framgår av diagrammet är relationen av antalet anmälda fall mellan kvinnor och män ologisk med tanke på att det är män som oftare får symptom och den kliniska erfarenheten är att kvinnor kan uppge identitet på fler partners än män kan. Den största förklaringen till könsskillnaden är antagligen att fler kvinnor testas i olika screeningverksamheter som exempelvis på ungdomsmottagningar. Man kan alltså förmoda att mörkertalet är betydligt större bland män. Förklaringen till utplaningen, minskningen, den kraftiga ökningen och sedan minskningen av antalet fall 2005 till 2008 är i huvudsak upptäckten av en muterad klamydiastam som gäckade diagnostiken. Se nedan under diagnostik.

Odling av *C. trachomatis* påbörjades rutinmässigt på några laboratorier i Sverige i slutet av 1970-talet. Ökningen fram till 1985 berodde på ökade möjligheter till diagnostik. I slutet av 1980-talet var klamydiadiagnostik tillgänglig i hela landet. Partneruppföljning och diagnostik blev rutin. 1988 införlivades klamydia i Smittskyddslagen (2004:168) och kontaktspårning blev obligatorisk att utföra. Antalet rapporterade fall sjönk till som lägst 13 000, men sedan 1997 fram till 2005 skedde en årlig ökning på mellan 10 och 15 %. Orsakerna till ökningen är inte klarlagd, men tros av de flesta bero på ett förändrat sexualbeteende med ökat risktagande. Ökningen har hittills framför allt skett i åldersgruppen 20-24 år och för kvinnor även 15-19 år. Liknande mönster har setts i många europeiska länder. Befolkningen har ökat och årskullarna har växlat med stor andel äldre tonåringar och unga vuxna för närvarande i Sverige vilket naturligtvis i viss mån påverkar infektionens spridning. Komplikationerna, framför allt tubarfaktorinfertilitet och extrauterina graviditeter har dock inte visat tecken på ökning 5-10 år efter motsvarande ökning av antal rapporterade klamydiafall vilket man skulle kunna förvänta sig. Tänkbara orsaker kan vara den höga testningsfrekvensen som innebär att de flesta med klamydia bär infektionen en kort tid att jämföra med 1970- och 1980-talen då

många sannolikt var infekterade betydligt längre. En felkälla är dock att åldern för kvinnor när de vill bli gravida har höjts med mer än 5 år sedan 1980-talet med en genomsnittlig förstföderskeålder på nu cirka 30 år. En kvinna måste ju vilja bli gravid före tubarskador kan upptäckas.

Åldersfördelning

Anmälda fall av klamydiainfektion hos kvinnor (svart stapel) och män (vit stapel) år 2008 i åldrarna 12-50 år (och äldre än 50 år). (Källa SMI)



Klinik

Infektioner hos män

C. trachomatis orsakar uretrit hos män och hos fler än 90 % av infekterade finns en mikroskopisk uretrit. Omkring 40 % av män med mikroskopisk uretrit enligt den etablerade definitionen (>4 polymorfnukleära granulocyter (ett cellager) i minst fem synfält i 1000 gångers förstoring) som söker vid STI-mottagning är klamydiainfekterade. Inkubationstiden brukar vara 1-3 veckor och besvären är som vid annan främre urethrit miktionsveda och flytningar. Flytningarna är i allmänhet genomskinliga eller vitaktiga i motsats till gonorréns mer gulaktiga flytningar. I det enskilda fallet är det inte möjligt att på flytningarnas utseende avgöra genesen till infektionen. Dessa besvär kan vara kontinuerliga, men också övergående och återkommande. De flesta infekterade män har dock *inga* subjektiva besvär. Infektionen kan spontanläka eller bakterierna kan finnas kvar latent under lång tid (år). Om inte infektionen behandlas finns det risk att bakterierna vandrar bakåt i uretra. Det är osäkert om *C. trachomatis* kan förorsaka inflammation i prostatakörteln. Däremot är det klarlagt att bakterien kan ge inflammation i epididymis och *C. trachomatis* är den vanligaste orsaken till epididymit hos yngre män (hos äldre är urinvägspatogener som *E. coli* en vanligare orsak till epididymit). Klamydiaepididymiten brukar vara ensidig och det blir en kraftig svullnad och

värk i den engagerade scrotalhalvan. Epididymis palperas förstörd och ömmande. En finsk fall kontroll studie av infertila par visades att män i fallgruppen hade signifikant oftare specifika *C. trachomatis* specifika IgG och IgA antikroppar jämfört med kontroller och också att de med specifika antikroppar hade signifikant färre spermier. Det kunde dock inte självklart konkluderas att detta var orsaken till parens infertilitet. Det är alltså fortfarande oklart hur stor risk för manlig infertilitet det finns pga klamydia.

Infektioner hos kvinnor

C. trachomatis orsakar uretrit och cervicit. Symtomen är miktionsveda och vaginala flytningar men 60-70 % av kvinnor med klamydiainfektion har inga besvär. Flytningsbesvären beror ofta på samtidig bakteriell vaginos vilket närmare hälften av kvinnor infekterade med klamydia har. Behandlas inte klamydiainfektionen kan den nå uterusleghinnan och orsaka endometrit som ger smärtor och blödningsrubbningar. Fråga alltid om mellanblödningar förekommit, då detta kan vara ett cervicitsymptom! Den allvarligaste komplikationen inträffar om äggledarna blir infekterade och salpingit utvecklas. Omkring 10 % av klamydiainfekterade kvinnor får detta. Salpingit medför risk för sterilitet, extrauterin graviditet och långdragna smärttillstånd. Klamydiainfektion är den vanligaste orsaken till salpingit och uppspårande och behandling av genitala klamydiainfektioner är således viktigt. Från tuborna kan klamydiabakterierna komma ut i bukhålan och vidare upp under diafragmavalvet och ge upphov till inflammation i leverkapseln, perihepatit eller mjältekapseln, perisplenit. Någon gång kan det bli inflammation i bukhålan som periappendicit. Dessa komplikationer är dock mycket ovanliga.

Extragenitala komplikationer

Passiv överföring av bakterier från genitalia till ögonen kan ge upphov till konjunktivit. Klamydiakonjunktivit läker inte ut på lokalbehandling och ibland får patienten gå med besvär länge innan rätt diagnos sätts.

Genital klamydiainfektion kan inducera en reaktiv artrit (sexuellt akvireerad reaktiv artrit eller uroartrit) och kan också inducera Reiters syndrom hos genetiskt disponerade (de flesta har HLA B-27). Syndromet behöver inte vara fullständigt och på män med nyttillkommen circumat balanit bör prov på klamydiainfektion tas.

Klamydia i svalgvägg förekommer men är ovanligt.

Infektioner hos nyfödda

Om en gravid kvinna har genital klamydiainfektion kan barnet vid förlossningen få infektion i ögonen och i luftvägarna. Det uppstår en konjunktivit som oftast debuterar då barnet är 5-15 dagar gammalt. Infektionen i luftvägarna kan leda till en pneumoni som debuterar vid 3-4 veckors ålder med torrhosta och tachypné. Vid röntgenundersökning ses interstitiella infiltrat.

Diagnostik

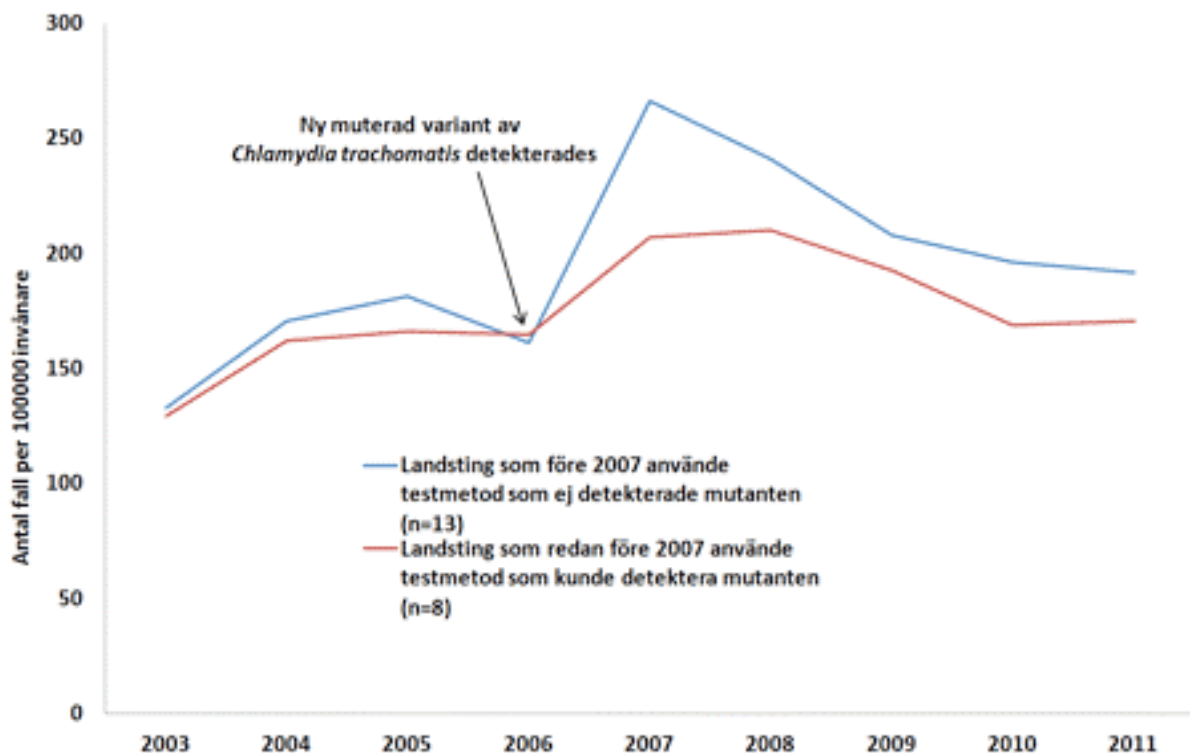
Odling på levande celler

Beskrevs 1957, men blev användbar först på 60-talets slut. Oftast användes McCoy celler som behandlats för att inte dela sig. Efter två dygns inkubation på cellerna kan bakterierna påvisas med immunfluorescensfärgning. Specificiteten är 100 % och endast levande bakterier påvisas. Sensitiviteten är som högst 90 % vid bra teknik. Odlingstekniken finns nu enbart på enstaka laboratorier och användandet av denna vid rutindiagnostik har i det närmaste försvunnit.

DNA-amplifieringsteknologier (NAAT)

Polymerase chain reaction (PCR) var den första amplifieringsmetoden som beskrevs och innebär mångfaldigande av DNA upp till 10^6 ggr. Specificiteten är 98-99 % (troligen 100 % på ackrediterade laboratorier med konfirmationstest av positiva testresultat) och sensitiviteten 90-95 %. Känsligheten gör att metoden kan användas för påvisande av *C. trachomatis* i urinprov.. Urinprov har blivit en rutinmetod för screening av män och har använts för kvinnor, där dock sensitiviteten tycks vara för låg jämfört med cervixprov. Däremot har av kvinnan själv taget slidprov (en provtagningspinne roteras fast mot slidväggen 3-4 gånger cirka 4 cm in i slidan) i flera undersökningar visat mycket hög sensitivitet och kan rekommenderas för klamydiascreening. Känsligheten och möjligheten att påvisa även icke viabla organismer gör att kontroll inte kan tas förrän tre veckor efter avslutad behandling (annars risk för falskt positivt provsvar). Sannolikt tar det även här upp till sju dagar från smittotillfället innan ett prov kan tas och förväntas bli positivt. För påståendet finns stöd i djurstudier och smittodosen är sannolikt betydelsefull. Vissa guidelines rekommenderar dock provtagning först efter två veckor.

Fram till 2007 hade de kommersiella NAAT endast en målsekvens i bakteriegenomet för klamydiadetektion (i den s k kryptiska plasmiden, vilken det oftast finns 5-10 stycken av hos bakterien och alltså teoretiskt borde innebära en ytterligare ökning av testets sensitivitet) Efter att en deletion av målsekvensen inträffade i Sverige sannolikt runt 1999-2000, men som upptäcktes först 2006, har testen ändrats till att ha minst två målsekvenser. Den aktuella ”mutanten” spreds snabbt och minst 8000 personer blev infekterade. Nedanstående diagram (källa Smittskyddsinstitutet) visar antal rapporterade klamydiafall uppdelat på landsting med NAAT som före 2007 kunde respektive inte kunde upptäcka den aktuella mutanten.



Källa: SMI (www.smittskyddsinstitutet.se)

Det test som Apoteksbolaget för närvarande säljer (2012) använder NAAT-metodik (slidprov för kvinnor och urinprov för män) liksom de Internetbaserade tjänster som de flesta (13 stycken) landsting nu erbjuder sina invånare.

Provtagning och transport av prover

Urinprov för NAAT är förstahandsprov hos män. Blåsinkubationstiden bör vara minst en (helst två) timme och det är den första urinportionen (max 20 ml) som tas för analys. En nyligen publicerad studie visade dock att blåsinkubationstid på mindre än 30 minuter inte minskar sensitiviteten för testet. Däremot kan en stor urinmängd eller mitt- eller slutportion påverka sensitiviteten mer (bakterierna finns ju i uretraceller framförallt distalt). På män som har sex med män och haft passiva (receptiva) anala samlag utan att kondom använts tas även prov från rektum. Pinnen förs in 3-4 cm och skrapas mot rektalslemhinnan. Proktoskop bör användas.

Enbart urinprov hos kvinnor bör inte tas. Vid självprov och vid screeningsammanhang rekommenderas i första hand slidprov beskrivit ovan. Vid symptom och när det inte provet är pga screening bör gynekologisk undersökning göras. Venereologer brukar alltid ta direktprov med träpinne med bomullstopp från endocervix (och uretramynningen) som stryks ut på objektglas för mikroskopi (metylenblåfärgas) som hjälp i diagnostiken. Mikroskopipinnen tas före eventuellt gonorréprov och pinnprovet för klamydiadiagnostik. Klamydiapinnen roteras i cervikalkanalen och med fördel även från portio och slidvägg. Hos kvinnor om gynekologisk undersökning görs ökas sensitiviteten ytterligare om prov från två olika genitala lokaler exempelvis urin och endocervix tas. Har analsamlag utan kondom förekommit, speciellt om inte oskyddat vaginalsamlag förekommit, bör klamydiaprov även tas från rektum. Vid konjunktivit tas prov från nedre ögonlocket genom skrapning med pinne. Har oskyddat oralsex (framför allt fellatio) förekommit kan prov tas även från bakre svalgväggen med ENT-pinne (alternativt s k gurgelprov) för NAAT.. Det är dock sällsynt att klamydia smittar genom oralsex och några rekommendationer kan inte ges för att svalgprov ska tas för närvarande.

Vilka provtagningspinnar och transportrör som skall användas beror helt på vilken diagnostisk metod som användes på laboratoriet. Det är viktigt att ta reda på detta innan prov tas.

Behandling

Eftersom *C. trachomatis* inte kan odlas på plattor är resistensbestämning mycket svår och arbetskrävande. Detta görs inte som rutin och är endast möjlig vid odling på celler.

De antibiotika som är mest aktiva mot *C. trachomatis* är tetracykliner, azitromycin, erytromycin och vissa quinoloner. Det finns enstaka studier hittills publicerade om resistens mot tetracykliner men i övrigt har man i klinik eller laboratoriemässigt inte funnit hållpunkter för antibiotikaresistens. Det finns olika rekommendationer för behandling. Den i Sverige vanligast förekommande behandlingen är doxycyklin 200 mg första dagen och 100 mg följande 8 dagar. I övriga världen används oftast doseringen av doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka och sannolikt kommer rekommendationerna att ändras till detta även i Sverige. Det finns dock både studier och erfarenhet som visat att den svenska doseringen fungerar bra. Behandling med azithromycin 1 g i engångsdos är för klamydia ett alternativ, men kan inte rekommenderas som förstahandsbehandling eftersom det finns en stor risk för

resistensutveckling av den också mycket vanliga och ibland samtidigt förekommande *Mycoplasma genitalium* bakterien. Tetracykliner är dock inte ett behandlingsalternativ vid *M.genitalium*. Se detta avsnitt. Sommartid är lymecyklin kapslar 300 mg x 2 i 10 dagar att föredra eftersom fotosensibilisering inte förekommer lika ofta för lymecyklin som för doxycyklin där den risken är uppenbar.

Av quinolonerna har ofloxacin (tillsammans med levofloxacin) bäst effekt och ges i doseringen 400 mg respektive dagligen i sju dagar. Ciprofloxacin och norfloxacin har i kliniska studier visat sig ha en betydligt sämre effekt.

Vid behandling av gravida kvinnor med klamydia ges under första trimestern (t o m graviditetsvecka 14) doxycyklin och därefter rekommenderas azithromycin 1 g i engångsdos. Makrolider (erytromycin och azitromycin) kan under tidig graviditet ge hjärtsmissbildning hos fostret. Amoxicillin 500 mg x 3 kan också ges under hela graviditetsperioden, men är effektmässigt sannolikt ett sämre, men ändå acceptabelt alternativ. Som alternativ till azithromycin kan även erytromycin 500 mg x 2 i 10 dagar ges, men de gastrointestinala biverkningar bör beaktas. Hos gravida kvinnor som behandlats för klamydia är behandlingskontroll (efter 4-5 veckor) ett måste.

Vid komplicerad genital klamydiainfektion som exempelvis vid salpingit och epididymit bör behandling ges under längre tid och i högre dos. Man har vid insättande då sällan kunskap om vilket agens som är orsaken. Kan inte gonorré uteslutas ges ceftriaxone 500 mg i.m. (innehåller lidokain), doxycyklin 100 mg x 2 i 10-14 dagar och om salpingit även metronidazoltablett 400 mg x 2 i 10-14 dagar. Dessa antibiotika har begränsad eller ingen effekt vid *M.genitalium* infektion. Kan denna inte uteslutas bör doxycyklinbehandlingen ersättas med azitromycintablett 500 mg första dagen och därefter 250mg dagligen i 10 dagar. Internationella guidelines har (ännu) inte anpassats för eventuell *M.genitalium* orsakad salpingit eller epididymit.

Vid konjunktivit rekommenderas behandling med doxycyklin i två veckor (av tradition, studier saknas för säker evidens).

Barn behandlas med erytromycin 40-50 mg/kg/dygn fördelat på två doser i två veckor.

Behandling och diagnostik av Lymfogranuloma venereum: se nedan.

Anmälan och uppföljning

Klamydia är sedan 1988 införlivad i smittskyddslagen (SmL 2004; 168) och smittspårning bör initieras redan vid misstänkt infektion. Se även Socialstyrelsens Råd och anvisningar (SOSFS 2005:23) och Socialstyrelsens kunskapsunderlag "Smittspårning vid sexuellt överförbara infektioner" (2007) (www.socialstyrelsen.se).

Inträffat fall anmäls till Smittskyddsläkaren och till Smittskyddsinstitutet.

Den infekterade skall ges förhållningsregler muntligt och skriftligt att inte ha samlag förrän behandlingen är avslutad. Vilka förhållningsregler som givits ska enligt smittskyddslagen även anges i journalen

Partnerspårningen är viktig. Det är den behandlade läkaren som ansvarar för kontaktspårningen, men den kan enligt smittskyddslagen från 2004 överlåtas till "annan person

med särskild kompetens”. I många län har smittspårningen av STI centraliserats på länsdelsnivå. Eftersom de flesta smittade inte har några symptom har de ofta ingen anledning att söka spontant och riskerar därmed att sprida smittan vidare eller drabbas av komplikationer. Partner i pågående sexuell relation ska ha behandling vid undersökningen utan att man avvaktar svar från laboratoriet. Under behandlingstiden får patienten inte ha samlag förrän även aktuell partner också är färdigbehandlad. Det är inte ovanligt med nya klamydiainfektioner hos den som har haft klamydia och då ofta inom ett år, men sällan pga bristande följsamhet i samband med behandlingen. Man rekommenderar därför inte att nytt prov ska tas efter avslutad behandling undantaget vid graviditet, då detta alltid ska göras. Upprepad klamydiainfektion beror sannolikt på att riskbeteendet inte väsentligen förändrats, vilket naturligtvis ses som ett misslyckande för sjukvården. Sekundär prevention med ex motiverande samtal borde vara en framgångsrik väg eftersom en person med en infektion borde vara mest mottaglig för att kunna påverkas.

Lymfogranuloma venereum

Lymfogranuloma venereum orsakas av *Chlamydia trachomatis* genotyp L₁, L₂ och L₃. I Sverige ses som högst något enstaka fall om året men sjukdomen är vanlig i Afrika, Sydamerika, Västindien, Indien och Sydostasien.

Sedan 2003 har det varit en spridning av LGV (L₂) bland med män som har sexuellt umgänge med män (MSM) med början i Nederländerna och Belgien till flera andra länder där det i Sverige konstaterats ett 20-tal fall.

Efter en inkubationstid på några dagar (inkubationstiden kan dock variera upp till 2 månader) uppkommer ett genitalt sår som oftast snabbt läker.

Ett par veckor senare blir det en svullnad av lymfkörtlarna i ljumskarna. Körtelpaketen är adherenta till hud och underlag och blir så småningom ömma med blåröd missfärgning samt kan tömma sig ur flera fistelöppningar. Vid smitta analt uppkommer sårbildningar i anus och rectum vilket medför sekretion och blödning.

Vid diagnostiken använder man sig främsta av NAAT (pinnprov från sår och slemhinna) med genotypning. Denna görs för närvarande på Mikrobiologiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Sjukdomen kan behandlas med tetracykliner, erytromycin och även andra antibiotika som trimetoprim-sulfa har använts. Högre doser och längre behandlingstid krävs (doxycyklin 200 mg dagligen i tre veckor) och dessa fall ska handläggas av eller i samråd med specialist inom venerologi. Alla fall ska följas upp med förnyad provtagning.

I och med att sjukdomen orsakas av klamydia är den anmälningspliktig enligt smittskyddslagstiftningen.

Lars Falk
Hudkliniken i Östergötland
Vrinnevisjukhuset i Norrköping

Mycoplasma genitalium (Mg)

Historik

Bakterien upptäcktes 1981 hos män med ospecifik uretrit. Den är långsamväxande och det är därför omöjligt att använda vanlig odling för diagnostik. PCR-teknik har möjliggjort klinisk diagnostik och genomförande av studier. Diagnostik för Mg finns nu på de flesta svenska laboratorier men kommersiellt test finns ännu inte.

Förekomst

På svenska STI-mottagningar påvisas Mg i mellan 50 och 100 % av klamydia, vanligen ca 5%. Svenska populationsstudier har inte gjorts. I bl. a. Danmark och England är bakterien i allmänpopulation hälften så vanlig som klamydia.

Klinik

Mg smittar vid sexuell kontakt. Kliniskt är Mg mycket lik klamydia och orsakar uretrit och cervicit med och utan symtom. Uppåstigande infektion kan orsaka endometrit och salpingit med ökad risk för infertilitet. Risk för detta tycks vara lägre än vid klamydia.

Diagnostik

Prov tas på samma sätt som för klamydia. För män första portionen urin (<10 ml) och för kvinnor vaginal/cervixprov i första portionen urin (< 10 ml urin). Följ också lokala laboratoriets rekommendationer. Provtagning rekommenderas vid kvarstående symtom efter klamydiabehandling, vid uretrit/cervicit, särskilt vid recidiv, samt från partner till patient med Mg eller symtom på Mg.

Vid utredning av salpingit, infertilitet, epididymit, konjunktivit, reaktiv artrit, odlingsnegativ "UVI", blödningsrubbning och långdragna underlivssymtom bör prov för Mg övervägas.

Behandling

Azitromycin 500 mg dag 1 följt av 250 mg dag 2-5. Avråd från sex under behandlingstiden. Partner behandlas, efter provtagning, på samma sätt. Observera att engångsdos av azitromycin 1 g i hög grad inducerar resistens och skall undvikas som behandling av såväl Mg som klamydia och ospecifik uretrit.

Kontroll görs 4 veckor efter avslutad behandling vid symtom eller om tetracyklin eller azitromycin 1 g givits primärt.

Vid behandlingsvikt rekommenderas moxifloxacin 400 mg x 1 i en vecka.

Carin Anagrius
Falun

Ospecifik (ospecificerad) urethrit/cervicit. Prostatit.

Definition

Genital flytning och vanligtvis dysuri som orsakas av inflammation i urethra och/eller cervix av okänd orsak.

Historik

Innan klamydia kunde diagnostiseras delades urethrit-/cervicitfallen upp i gonorroisk respektive icke gonorroisk urethrit (non gonococcal urethritis, NGU)/cervicit, då dessa behandlades på olika sätt.

När det blev möjligt att bestämma klamydia såg man att endast knappt hälften av NGU-patienterna var positiva för klamydia. Övriga som var odlingsnegativa benämndes ospecifik (ospecificerad) urethrit. Under senare år har studier visat att den relativt sett nyupptäckta bakterien *Mycoplasma genitalium* (Mg, se föregående kapitel) orsakar urethrit/cervicit. Även vid avsaknad av positivt mikrobiologiskt fynd anses ospecifik urethrit/cervicit vara sexuellt överförd i första hand. Andra agens som nämns som möjliga kandidater är t.ex *Ureplasma urealyticum* och herpes simplex.

Förekomst

Någon systematisk registrering sker ej men mycket talar för att antal fall/år ligger i paritet med klamydia.

Klinik

Män: Urethrala flytningar som kan vara alltifrån sparsamma, tunna och klara till profusa, tjocka och gulgröna. Miktionsveda är ett vanligt symptom men kan saknas. Klåda i urinröret kan förekomma. Ingen påverkan på allmäntillståndet utom i de fall där urethriter ses som ett delsymptom vid Reiters syndrom (artrit, konjunktivit m.m.). Sällan täta trängningar, urinvägsinfektion är mycket ovanligt hos yngre män och om detta konstateras skall utredning av eventuell bakomliggande obstruktiv orsak (prostatahypertrofi, missbildning) göras.

Kvinnor: Urethrit hos kvinnor karaktäriseras av miktionsveda. Cervicit ger ökad vaginal fluor och ibland smärtor nedåt buken. Ofta föreligger urethrit och cervicit samtidigt. Miktionssträngningar talar för UVI. Vid cervicit ses ofta en purulent fluor från cervixmynningen och ruckömhet kan föreligga.

Diagnostik

Män: Utstryk av sekret från urethra fixeras och färgas i metylenblått 5 %. Undersöks i ljusmikroskop (1000x) på förekomst av neutrofila leukocyter. Om ≥ 5 neutrofila leukocyter ses i fem eller flera representativa synfält och förekomst av gonokocker saknas skall urethrit misstänkas. Tag alltid klamydiaproov och om möjlighet finns även ett prov för Mg. I förekommande fall tas även gonorréodling. Ibland påträffas en annan sjukdom vid undersökningen, t ex balanit, genital herpes, kondylom som sekundärt kan ge urethritsymptom.

I sällsynta fall anses trichomonas kunna ge lätta urethritsymptom, i de flesta fall är mannen asymptomatisk bärare. Då diagnostiken för klamydia inte är 100 %-ig kan en ospecifik urethrit ändå vara orsakad av klamydia. Vid tecken på urethrit men negativ klamydia hos obehandlad patient, tag gärna ännu ett klamydiatest samt prov för Mg innan behandlingen inleds.

Kvinnor: Urethritdiagnostik som hos män. I färgat utstryk från cervix anses > 30 neutrofila leukocyter tyda på bakteriell infektion men kan även ses vid kolpit, hos spiralbärare och premenstruellt. Undersökningen kompletteras med wet smear som tillsammans med övriga kliniska fynd kan avslöja annan orsak än ospecifik cervicit, så som candida- eller trichomonaskolpit eller bakteriell vaginos (se vaginit-/vaginoskopitlet). Cervicit kan även orsakas av genital herpes. Klamydiaproov samt om möjligt Mg-prov och i förekommande fall även gonorréodling tagas.

Behandling

Ospecifik urethrit/cervicit behandlas i första hand med tetracyklinpreparat, exempelvis: doxycyklin 200 mg dag 1, därefter 100 mg dag 2-9. Azitromycin 1 g som engångsdos bör undvikas och endast ges om prov för Mg är negativt. Fast partner bör undersökas, provtagas och behandlas.

Kvarstående besvär efter behandling

Bedöms individuellt, tag reda på compliance och om möjlighet till reinfektion föreligger. Tag nytt klamydiaproov och även ett prov för Mg och behandla med azitromycin 500 mg dag 1, 250 mg dag 2-5 om tetracyklinpreparat gavs i första omgången eller med doxycyklin (dos enligt ovan) om makrolidpreparat gavs först. Komlicerade fall remitteras till STI-mottagning.

Prostatit

Vanligt är att unga män söker på misstanke om STI på grund av flytningar men också diffus, djupt ner i buken med utstrålning till ljumskar och scrotum och har negativ urinodling och är negativ för gonorré och klamydia. Besvären har ofta varat länge eller varit intermittenta.

Dessa fall handläggs ofta primärt som ospecifik urethrit (se ovan) men om symptomen kvarstår bör man överväga prostatitdiagnosen, framför allt om prostata ömmer påtagligt vid palpation.

De flesta kallar tillståndet **kronisk icke bakteriell prostatit** (ofta urethrafluor och varigt prostataexprimat) eller **prostatodyn** (ingen fluor, rent prostataexprimat) men begreppen är fortfarande kontroversiella till skillnad från **akut eller kronisk bakteriell prostatit** där uropatogener påvisas med urinodling. Det senare svarar alltid bra på antibiotika medan det förra kräver en mer varierad handläggning enligt följande förslag:

Anamnes: Utsatt för kyla? Kalla bilsäten? Våta badbyxor?

Status: Yttre genitalia, ljumskar, prostatapalpation, direktnikroskopering av urethra-/prostataexperimat.

Åtgärder: Gc-odling, klamydiatest och eventuellt Mg-test. Förklara den godartade karaktären - tala om att eventuell rädsla för impotens, infertilitet eller smittsamhet är obefogad.

Råd om värme och regelbundna utlösningar.

Antibiotika (framför allt om tidigare god effekt): Under 3-4 veckor (doxycyklin, kinolonpreparat, eller trimetoprim/sulfamethoxazol). NSAID-preparat.

Prostatamassage anses inte längre ha plats i terapin (se ovan angående regelbunden ejakulation). De flesta svarar bra på dessa åtgärder men recidiv vid senare tillfällen är inte ovanligt. Komlicerade fall remitteras till urolog.

Peter Lidbrink
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

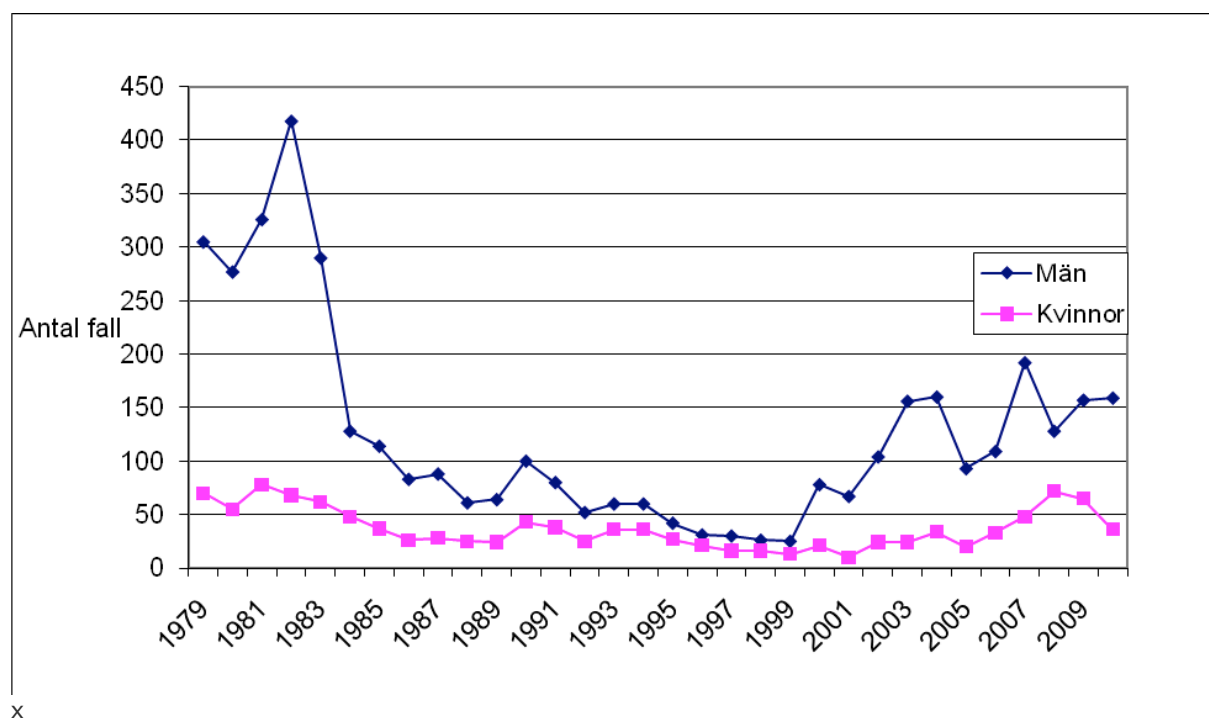
Syfilis

Historik och epidemiologi

På 1800- och början av 1900- talet var syfilis en utbredd och mycket fruktad sjukdom i vårt land. I samband med första världskriget rapporterades c:a 6 000 nya fall per år. Då penicillinet kom på 1940- talet trodde många att syfilis skulle kunna utrotas. På 1950- talet var incidensen mycket låg i Sverige med mindre än 100 nya fall per år. Liksom gonorrén ökade syfilis på 1960- talet. På 1970- talet noterades en påtaglig manlig dominans, och syfilis var en infektion som huvudsakligen drabbade män som har sex med män (MSM). Antalet rapporterade fall av smittsam syfilis var omkring 400 per år. Från 1983 gick incidensen ner vilket bl a förklaras av ett ändrat sexualbeteende i riskgruppen MSM till följd av HIV. Sedan våren 2000 har vi åter en inhemsk spridning av syfilis i gruppen MSM i storstäderna.

I Ryssland och baltiska staterna har man under 1990-talet efter kommunismens fall upplevt en epidemi av syfilis. I många u-länder är syfilis fortfarande en högprevalent infektion.

Antalet rapporterade fall av syfilis i Sverige 1979-2010 (data från Smittskyddsinstitutet)



Etiologi

Syfilis orsakas av *Treponema pallidum* (*T.pallidum*) en spiralformad bakterie (spirochet), som inte går att odla. Genomet är nyligen kartlagt. Bakterien kan visualiseras i mörkfälts- eller faskontrastmikroskop men är svår att färga. På genitalia och i munslemhinna finns andra spirocheter som kan vara svåra att skilja från *T. pallidum*.

Klinik

Sedan gammalt delas syfilissjukdomen in i 3 kliniska stadier: **primär, sekundär och tertiär** syfilis, se figur 1. En epidemiologisk indelning är i **tidig** och **sen** syfilis. Tidig syfilis omfattar de första 2 åren efter infektionstillfället. Obehandlad är då sjukdomen potentiellt smittsam via sexuell kontakt. Tidig syfilis omfattas av smittskyddslagen men däremot ej en syfilisinfection som bedöms vara äldre än 2 år.

Primärsyfilis karaktäriseras av en sårbildning på inokulationsstället vanligen genitalia. Inkubationstiden är 3 v - 3 mån. Det typiska såret är indurerat, oömt och med en ren sårbotten. Det kallas primärskleros eller hård schanker. Efter någon vecka utvecklas en regional adenit som är fast och oöm. Utan behandling läker såret på 6 - 8 veckor.

Sekundärstadiet börjar i allmänhet 3-6 veckor efter debut av primärsåret. Många organ kan vara engagerade. Mest karakteristiskt är olika hud- och slemhinneförändringar som kan imitera många dermatoser. Typiskt är utslag i handflator och fotsulor. Utan behandling kan sekundärsyfilitiska manifestationer recidivera under ett par års tid. Sjukdomen går sedan in i en latent fas och kan spontanläka.

Obehandlad är risken c:a 30 % att infektionen efter många år ska ge sig till känna som tertiär syfilis med symtom från nervsystemet (neurosyfilis), från hjärtat (aortaaneurysm) eller från något annat organ såsom lever (gummata) eller hud.

Latent syfilis föreligger vid positiv serologi utan kliniska tecken på infektion hos person som ej erhållit adekvat syfilisbehandling.

Tidig latent syfilis = infektionen bedöms yngre än 2 år

Sen latent syfilis = infektionen bedöms äldre än 2 år

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 partners. Blodgivare och gravida kvinnor testas rutinmässigt för syfilis.

Direktpåvisning av *T. pallidum*

Tidigt i primärstadiet är serologin negativ och diagnosen baseras då på att *T. pallidum* påvisas i sårsekret med mörkfält-eller faskontrastmikroskopi alt med en PCR metod.

Serologiska tester

Ospecifika (icke treponemala, lipoidala, reagin) tester är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin) och WR (Wassermanns reaktion). Positiva utslag i dessa tester förekommer även vid andra infektioner och vid en del autoimmuna sjukdomar som SLE. Vid positiv test måste ev syfilisdiagnos verifieras med en specifik treponemal test (vanligen TPPA). Negativ VDRL/RPR/WR utesluter ej sen syfilis. De ospecifika testerna (reagintesterna) är kvantifierbara och används för att bedöma sjukdomsaktivitet och serologiskt svar på behandling.

Specifika (treponemala) tester. Mest använd idag är TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination) testen. Flera nya specifika syfilistester baserade på definierade epitoper hos *T*

pallidum används idag alltmer (Liaison, Architect, Treponema Index test m fl), ofta för screening av blodgivare och gravida. Antikroppstitern är för de treponemala testerna ej korrelerad till sjukdomsaktivitet och kan ej användas för att avläsa serologiskt svar på behandling. Samtliga idag tillgängliga treponemala tester kan vara falskt positiva. Högst specificitet anses TPPA ha. En positiv treponemal screeningtest måste alltid verifieras med TPPA samt VDRL eller motsvarande ospecifik test för bedömning av infektionens ålder/aktivitet. Tillgängliga tester för IgM har låg sensitivitet och specificitet.

De s k icke **veneriska treponematoserna, yaws, pinta och endemisk syfilis** orsakas av treponemer som ej går att skilja från *T pallidum* vare sig morfologiskt eller serologiskt. Dessa infektioner som överförs genom direkt kontakt tidigt i livet förekommer i låg prevalens inom vissa områden i världen (Asien, Afrika, Syd-och Mellanamerika). Kliniken liknar den vid syfilis men senkomplikationer är mildare.

Behandling

Alla fall av syfilis ska handläggas av eller i samråd med venereolog. Förstahands preparatet är penicillin. Ingen resistensutveckling har noterats för penicillin men däremot har nedsatt känslighet registrerats för azitromycin och även för erytromycin. Syfilisinfektionen botas med låga doser av penicillin men det krävs kontinuerlig penicillinemi (bactericid koncentration >0.03 enh/ml) varför depotpreparat av penicillin (licenspreparat) rekommenderas. Terapisvikt är extremt sällsynt. Då det inte finns någon markör för utläkning/aktivitet av en syfilisinfektion är indikationerna för behandling vida. Vid fall av positiv syfilisserologi (se ovan), om ej säker uppgift angående tidigare behandling föreligger, ges behandling för att utesluta senare aktivering av infektionen.

Primär, sekundär och tidig latent syfilis (= tidig syfilis): Benzatinpenicillin (Tardocillin) 2.4 milj enheter dag 1 och ev dag 8. Ges som im injektion 4ml (1.2 milj enh) i vardera skinkan. Till gravida kvinnor rekommenderas alltid 2 injektioner (dag 1 och dag 8).
Alt: Procainpenicillin 600 000-1.2 milj enheter im dagligen i 10 dagar.

Sen latent syfilis och syfilis okänd duration: Benzatinpenicillin 2.4 milj enheter im dag 1, dag 8 och dag 15; alt procainpenicillin 600 000-1.2 milj enheter im dagligen i 15 dagar.

Neurosyfilis: Högdos bensylpenicillin iv.

Penicillinallergi: Doxycyklin 100mg x 2 i 15 dagar vid tidig syfilis och i 30 dagar vid sen syfilis.

Jarisch- Herxheimers (JH) reaktionen kan uppträda 6-10 timmar efter inledd antibiotikabehandling speciellt vid tidig syfilis. Patienten utvecklar hög feber samt influensaliknande symtom med huvudvärk. Troligen är reaktionen en effekt av endotoxiner som frisätts och symtomen klingar av inom 24 timmar.

OBS! Feberreaktion några timmar efter inledd antibiotikabehandling: Tänk på syfilis.

Kontroll efter behandling: Patienten anses i allmänhet smittfri efter genomförd antibiotikabehandling. Kontroll av serologin vid tidig syfilis efter 1, 3, 6, 12 och ev 24 mån.

Tidig syfilis blir VDRL/RPR/WR negativa inom 1-2 år.

Sen syfilis kvarstår VDRL/RPR/WR i allmänhet positiva trots utläkning.

Treponemala test såsom TPPA kvarstår positiva efter adekvat behandling både vid tidig och sen syfilis (trots utläkning) förutom vid primärsyfilis då treponemala testerna kan bli negativa om behandling sätts in tidigt.

Anmälan och smittspårning

Syfilis lyder under smittskyddslagen. Smittspårning liksom anmälan görs när syfilisinfektionens ålder understiger 2 år.

Primär syfilis

Undersökning och provtagning av partners bakåt i tiden 3 mån plus duration av symtom.

Sekundär och tidig latent syfilis

Undersökning och provtagning av sexualpartners senaste 1-2 åren.

Sen syfilis

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

Partneruppföljning

Uppgiven kontakt ska följas i 4 mån. och vid intag av antibiotika i 6 mån. Ibland (t ex partner i pågående relation) är det lämpligt att ge epidemiologisk behandling (benzatinpenicillin 2.4 milj. enheter im.).

Kongenital syfilis

Mycket sällsynt i vårt land. Enstaka adoptivbarn. Uppstår genom infektion av fostret via placenta tidigt i graviditeten. Risken att mamman ska överföra infektionen till fostret är störst vid primär och sekundär syfilis och avtar ju äldre infektionen är. Infektion av fostret kan leda till:

- sen abort
- dödfött barn
- tidig kongenital syfilis (före 2 års ålder)
- sen kongenital syfilis (efter 2 års ålder)

Tidig kongenital syfilis ger en klinisk bild som påminner om den vid sekundär syfilis. Symtom kan vara hud-och slemhinneförändringar, rhinit samt dessutom osteochondrit/periostit, CNS engagemang mm. Vid sen kongenital syfilis föds barnet med latent syfilis som ger symtom efter flera år. Klassiska symtom är interstitiell keratit, Hutchinsons tänder (distala randen på övre incisiverna urgröpt i mitten), dövhet, periostit och sadelnäsa.

Tertiär syfilis

Raritet i vårt land. Orsak är låg syfilisprevalens samt hög antibiotika användning. Man skiljer på 3 typer.

Benign syfilis: Ofta hud och skelett (ej vitala organ därav namnet benign). Med gumma avses en syfilitisk granulombildning som kan uppträda i huden eller annat organ som lever.

Kardiovaskulär syfilis: 15-20 år efter smittotillfället. Aortit med oblitererande endarterit i vasa vasorum i aortaväggen vilket leder till destruktions av elastisk vävnad och aneurysmbildning.

Neurosyfilis: 10-20 år efter smittotillfället. Vid HIV/AIDS kortare latens.

Vid *meningovaskulär* syfilis är de vanligaste symtomen huvudvärk, kranialnervspåverkan och hemiplegi.

Vid *dementia paralytica (paralysie générale)* som orsakas av en syfilitisk meningoencefalit dominerar den kliniska bilden av personlighetsförändringar, depression, psykos (megalomani), demens, kramper, tremor, Argyll Robertsons pupiller (ljusstela, reagerar vid akkommodation).

Vid *tabes dorsalis* som orsakas av degeneration av sensoriska banor i baksträngarna är de klassiska symtomen, ataktisk gång, svaga senreflexer, blåspares, artropati (Charcots led) och dövhet.

Syfilis - HIV

Viktigt att alltid testa för HIV vid syfilis och att testa för syfilis vid konstaterad HIV infektion.

Syfilissjukdomen kan modifieras av en samtidig HIV infektion

Man ser t ex

- tidigt CNS engagemang
- serologin ej lika tillförlitlig
- likvorförändringar svårbedömbara
- terapivikt på standardbehandling har rapporterats

Gun-Britt Löwhagen
Hudkliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Chancroid/ulcus molle/mjuk schanker

Agens: Haemophilus ducreyi

Symtom: Genitala och/eller anala sår, ofta multipla, lättblödande. Inkubationstid 2-5 dagar upp till 2 veckor, initialt papel/pustel på rodnad botten. Som regel starkt ömmande, smärtsamma, men kan vara helt oömma. Kan hos kvinnor finnas enbart intravaginalt, t.ex. på portio. Även enstaka, större och indurerade sår kan finnas. Adeniter i ljumskar relativt vanligt förekommande, kan vara ömmande och även suppurativa (mer ovanligt, men om smärtsamma sår och suppurativa adeniter finns, patognomont för chancroid). Patogenesen sannolikt toxin-inducerad.

Diff.diagnos: Herpes simplex genitalis. Syfilis. Sekundärinfekterade traumatiska sår. Lymfogranuloma venereum. Donovanos (granuloma inguinale).

Förekomst: Fr.a. i varmare klimat, tropikområden, vanlig orsak till genitala sår. Har dock minskat något under 90-talet. Endemiskt i vissa områden i U.S.A. Ovanligt i Europa, enstaka importfall till Sverige.

Diagnos: Oftast en klinisk diagnos. I direktutstryk kan gramnegativa bakterier ses i "fiskstim". Odling på speciellt medium. Svårigenomfört, finns tillgängligt enbart på forskningslaboratorier i Sverige. PCR-metod finns, mikrobiologiska laboratoriet i Göteborg har en duplex-PCR för chancroid och syfilis.

Behandling: Azitromycin 1g i engångsdos
Ciprofloxacin 500mg x 2 i tre dagar. OBS - ej till gravida!
Erythromycin 500mg x 3-4 i sju dagar
Ceftriaxone 250mg i.m., engångsdos
- Nedsatt känslighet rapporterad från en del håll betr. erythromycin och ciprofloxacin. Även för azitromycin enstaka fall.
Aspiration (ej incision) av inguinala abscesser kan bli aktuell.

Partner: Skall alltid undersökas och behandlas.

Kontroll: Klinisk uppföljning ang- sår-läkning efter 3-5 dagar. Full läkning inom 2 vv. Fluktuerande adeniter läker långsammare. Kompletterande syfilis-serologi.

Chancroid ökar risken för hiv-infektion, ökad hiv-förekomst hos patienter med chancroid konstaterad. Följ alltid hiv-status under 3 månader. Tänk även på att följa Hepatit B serologi hos ovaccinerad patient.

Hans Carlberg
Sösam/Hudkliniken
Södersjukhuset

Genital Herpes

Genital herpes är en av de vanligaste sexuellt överförbara sjukdomarna som vi träffar på i den kliniska vardagen på en STI-mottagning. Sjukdomen orsakas av herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) eller herpes simplex virus typ 1 (HSV-1).

Epidemiologi

Typspecifik serologi har gett oss en uppfattning om den epidemiologiska situationen vad gäller genital herpes. Den sjukdom vi tidigare betraktade som ovanlig och alltid symtomgivande, har visats vara en vanlig och för majoriteten av de infekterade en omedveten infektion. I flera studier från Europa har seroprevalensen hos sexuellt aktiva vuxna visat sig vara mellan 10 – 40 % och i utvecklingsländer har upp till 80 % av vissa populationer HSV-2 antikroppar. Man har visat att risken för att smittas med HIV är tre gånger så hög i en HSV-2 positiv population.

Terminologi

Primär genital herpes – antikroppar mot HSV-1 och HSV-2 saknas.

Initial genital herpes / förstagångsinfektion – när den smittade har antingen HSV-1, vilket är det vanligaste, eller HSV-2 antikroppar vid smittotillfället för det andra viruset.

Recidiverande genital herpes – återkommande herpesutbrott hos den infekterade som redan har antikroppar mot den aktuella virustypen.

Klinik

Genital herpes smittar genom direktkontakt, det vill säga samlag eller oralsex. Virus transporteras därefter via sensoriska nervtrådar till sakrala ganglier som kommer att förbli latent infekterade resten av livet. Asymtomatisk infektion eller omedveten infektion förefaller vara det vanligaste, då majoriteten av de som har antikroppar mot HSV-2 inte har någon anamnes på genital herpes. Symtomen vid genital herpes kan vara atypiska och patienten kan få en felaktig diagnos där besvären tolkas som t.ex urinvägsinfektion eller candidavulvit.

1/ Primärinfektion: i de fall sjukdomen är symtomatisk kan den primära infektionen pågå i 2-3 veckor med både lokala symtom och allmänpåverkan, se tabell 1. Om antiviral behandling påbörjas tidigt kan läkningen påskyndas, men en latent infektion har redan etablerats och sjukdomen kan därefter recidivera. Kvinnor förefaller oftare än män ha en besvärlig infektion och de har även lättare att bli smittade varför seroprevalensen är högre hos kvinnor. Under de senaste åren har i en del länder en minskande seroprevalens av HSV-1 noterats, vilket har anförts som ett skäl till att primär genital infektion med HSV-1 blivit vanligare.

Tabell 1. Symtom vid primär genital herpes

• vesikler	• influensaliknande symtom, inkl feber
• ulcerationer	• aseptisk meningit
• lymfadeniter i ljumskar	• dysuri, ev urinretention

2/ Förstagångsinfektion: om den smittade redan har antikroppar mot HSV-1 kan den genitala förstagångsinfektionen med HSV-2 bli något lindrigare och läkningstiden kortare jämfört med primärinfektionen.

3/ Recidiverande sjukdom med avgränsad blåsbildning på rodnad botten, är lindrigare än primär infektionen. Tåta genitala recidiv brukar orsakas av HSV-2, medan HSV-1 mindre ofta recidiverar. Cirka 50 % av de med recidiverande herpes upplever prodromalsymtom några timmar upp till ett par dygn innan blåsor och sår uppstår. Exempel på prodromalsymtom är irritation på platsen för det kommande utbrottet eller uttalad neuralgi med t.ex ischiasliknande värk. Den recidiverande sjukdomen läker vanligtvis inom en vecka. Recidiv kan utlösas av faktorer som lokal irritation och hos kvinnor av menstruation. Huruvida stress kan vara en bidragande orsak till utbrott är omdiskuterat. I en studie har man visat att patienter som får ett optimalt medicinskt och psykosocialt omhändertagande får färre recidiv, något som skulle kunna stödja att stress kan försämra sjukdomen.

Långtifrån alla med recidiverande sjukdom har den ovan beskrivna klassiska kliniken. Om man tittar på patienter som har antikroppar mot HSV-2 har bara ca 20-30 % känd genital herpes, medan så kallad omedveten symtomatisk infektion finns hos upp till 50 %, det vill säga patienten har symtom men har inte associerat dessa till herpes. Hos dessa kan herpes misstänkas på grund av att symtomen återkommer regelbundet och virus kan påvisas vid undersökning i akut skede. Möjligheten att med typspecifik serologi ställa diagnos hos dessa patienter finns också. De resterande 20-30 % har en helt asymtomatisk sjukdom, det vill säga de har aldrig haft symtom tydande på herpes. Alla med antikroppar mot HSV är dock potentiellt smittsamma då virus utsöndras även under helt symtomfria perioder (så kallad tyst virusutsöndring). Cirka 70 % av de som smittas med HSV-2 smittas av en partner som inte har några pågående symtom.

Diagnos

Infektionen diagnostiseras genom att virus påvisas med PCR. Klinisk undersökning är ej tillräcklig då den kliniska bilden är samma vid HSV-1 som HSV-2 infektion. De kliniska symtomen kan dessutom vara atypiska och viruspåvisning är därför av vikt. Att fastställa om en genital HSV-infektion orsakas av typ 1 eller typ 2 virus är också av prognostisk betydelse då HSV-1 i mindre grad än HSV-2 orsakar recidiverande sjukdom.

Möjligheten att med typspecifik serologi diagnosticera en HSV-2 infektion innebär att diagnos hos patienter med atypisk sjukdomsbild kan ställas. Detta begränsas dock till infektioner orsakade av typ 2 virus. Idag ser vi HSV-1 som orsak till primär eller initial

genital herpes hos knappt 50 % av patienterna, och i dessa fall måste virus påvisas med PCR då serologi inte kan diskriminera mellan typ 1 infektion genitalt och labialt. Påvisande av HSV-2 antikroppar kan även vara av värde t.ex. i ett par där ena partnern har recidiverande genital HSV-2 infektion, men ej den andra. Det kan framför allt vara aktuellt om mannen har besvär och kvinnan är gravid utan känd HSV-2 infektion. Om serologi används skall den baseras på de typspecifika glykoproteinen G1 respektive G 2.

Omhändertagande

När en patient söker med symtom på herpes är det viktigt att fastställa diagnos och ta prov för påvisande av virus. I de flesta fall är det lämpligt att utesluta andra sexuellt överförbara sjukdomar hos patienten, inte nödvändigtvis vid det första besöket, men vid ett återbesök när de akuta besvären gått över. Man kan även erbjuda aktuella partner undersökning och rådgivning vid behov. Det psykosexuella lidandet som genital herpes kan medföra för en del av de infekterade kan minskas av ett korrekt primärt omhändertagande. Information om smittsamhet och om behandlingsmöjligheter skall ingå som en del i ett sådant omhändertagande. Vad som kommit att innebära en lättnad för patienter med svår recidiverande herpes är möjligheten till suppressionsbehandling, det vill säga daglig behandling som förebygger recidiv och till stor del även minskar asymtomatisk virusutsöndring.

Behandling

För majoriteten av patienter med genital herpes innebär infektionen ringa besvär och efter den första primärinfektionen upplever de få eller inga recidiv. För ett fåtal innebär herpes dock återkommande utbrott.

Alla patienter med primär- och förstagångsinfektion bör erbjudas behandling med antiviralt läkemedel om de kommer till läkare i rimlig tid. Eventuellt behövs tillägg av smärtstillande lokalt eller peroralt i samband med primärinfektion. Även patienter med recidiverande genital herpes skall ges möjligheten till antiviral terapi och viktigt är att informera om att ev behandling bör startas tidigt för effekt. De alternativ som finns är episodisk behandling, dvs intermittent peroral behandling i samband med utbrott, eller suppressions-behandling. Suppressionsbehandling kan ges vid täta (≥ 6 skov/år), långdragna eller komplicerade skov. Det kan även vara aktuellt vid recidiverande herpes med tillfällig psykisk belastning. Man bör göra uppehåll och utvärdering av suppressionsbehandling med ca 4-6 mån mellanrum. Lokal, antiviral behandling har ingen plats vid behandlingen av genital herpes.

I tabell 2 sammanfattas aktuella behandlingsalternativ. De tre antivirala läkemedel som idag finns är aciklovir, valaciclovir och famciclovir.

ACIKLOVIR var det första läkemedel som kom ut på marknaden för behandling av herpes. Det har visats vara ett säkert och ofarligt läkemedel. ACIKLOVIR förhindrar virusreplikation genom att tävla med deoxyguanosintrifosfat som substrat för viralt DNA-polymeras. Detta leder till terminering av DNA-kedjan och virusreplikationen upphör. Eftersom den initiala fosforyleringen av aciklovir till den aktiva formen aciklovirtrifosfat sker med hjälp av virus eget enzym, tymidinkinas, finns den aktiva formen bara i virusinfekterade celler. Detta gör att läkemedlet är väl tolererat. Dålig biotillgänglighet, endast 15 – 20 %, är dock en stor nackdel.

VALACIKLOVIR är en vidareutveckling av aciclovir med högre biotillgänglighet (50 – 60 %) som metaboliseras till aciclovir efter upptag. Verkningsmekanismen är densamma, liksom säkerhet och tolerabilitet.

FAMCIKLOVIR är en prodrog till penciklovir. Efter peroral tillförsel omvandlas famciklovir till penciklovir och biotillgängligheten är 70 – 80 %. Fosforylering av penciklovir sker i virusinfekterade celler med hjälp av viralt tymidinkinas. Penciklovirtrifosfat inkorporeras som en falsk nukleosidanalog i DNA-kedjan och förhindrar förlängning. Uppgifter saknas om skillnad i behandlingseffekt mellan penciklovir och valaciklovir.

Samtliga preparat har påvisats ha effekt vid primär genital herpes, svår recidiverande sjukdom och för suppressionsbehandling.

Tabell 2. Antivirala läkemedel för behandling av herpes simplexvirusinfektioner.

	ACIKLOVIR	VALACIKLOVIR	FAMCIKLOVIR
Biotillgänglighet	15 – 20 %	50 - 60%	70 - 80%
Intracellulär T1/2	3 timmar	3 timmar	10 timmar
Behandling av primärinfektion	ja	ja	ja
Dosering	200 mg x 5 x V-X	500 mg x 2 x V-X	250 mg x 3 x V
Episod-behandling	ja	ja	ja
Dosering	200 mg x 5 x III 400 mg x 3 x III	500 mg x 2 x III	250 mg x 2 x III
Suppressions-behandling	ja	ja	ja
Dosering	400 mg x 2	500 mg x 1 250 mg x 2	250 mg x 2

Preliminära data visar även effekt av en-dagsbehandling vid recidiv.

Antiviral behandling har funnits tillgänglig sedan mitten av 1980-talet och resistensutveckling är ovanlig. Det kan dock uppstå ffa hos immunsupprimerade patienter varvid högre antivirala doser och längre behandlingstider krävs. Om detta ej har effekt kan iv natriumfoskarnet (licenspreparat) övervägas.

Sammanfattning

Genital herpes har kommit att bli ett vanligt hälsoproblem. Sjukdomen innebär för vissa patienter ett psykosocialt lidande och oron att smitta en partner kan vara ett stort problem för vissa patienter. Genom att omhänderta patienterna på ett bra sätt kan lidande och oro minska. Tyvärr skyddar inte kondom helt mot smitta, även om det minskar smittrisen betydligt. Även suppressionsbehandling minskar risken för virusutsöndring även om risken för transmission inte försvinner helt. Det är väsentligt att informera patienten om möjligheten till antiviral behandling och även ta upp frågan om smittsamhet, inklusive tyst virusutsöndring, då smittan huvudsakligen sprids på detta sätt.

Genital herpes är ej anmälningspliktig enligt SML.

Anders Strand
Hud- och könssjukdomar
Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala

Petra Tunbäck
Verksamheten för Hud-och Könssjukvård
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Genital papillomvirus infektion

Etiologi

- Humant papillomvirus (HPV) kan ej odlas, men kan studeras genetiskt med DNA hybridiseringsteknik (t.ex. PCR) och med typspecifik serologisk respons riktad mot virus kapsidproteiner
- HPV kan orsaka varierande grader av epidermal hyperplasi och/eller dysplasi.
- > 100 HPV typer har påvisats, som människan symbiotiskt levtt med i många tusen år. De flesta ger inte upphov till sjukdom hos immunokompetenta individer. Ett 30-tal har tropism för genitalt epitel

Benigna "låg-risk" HPV: 6 och 11 m.fl. som finns i benigna genitala och anala vårtor ("kondylom"), men kan även ses vid mild dysplasi.

Onkogen "hög-risk" HPV: 16 och 18 m.fl. som mest finns i lesioner som histopatologiskt uppvisar dysplasi ("intraepitelial neoplasi"), men kan även finnas i histopatologiskt benigna förändringar. Lesionerna är ofta platta eller subkliniska.

Patogenes

Genital HPV infektion är i huvudsak en sexuellt överförd sjukdom. Man har även diskuterat möjlighet av andra smittvägar såsom fingrar, handdukar och underkläder; huruvida sådan transmission förekommer är osäkert men har diskuterats i fall där anogenitala vårtor uppstått hos barn. I de flesta fallen bland små barn antas dock smittan oftast skett vertikalt vid födelsen via en infekterad förlossningskanal varefter HPV senare har aktiverats under tidiga barnaår. Sexuella övergrepp måste dock alltid övervägas och framförallt hos barn äldre än 3 år.

Inkubationstiden är i typiska fall av synliga vårtor från 2-6 månader, men eftersom även subkliniska HPV lesioner smittar kan lång tid – ibland år - gå från det smittan sker tills eventuella vårtor utvecklas. Hur länge virus kan ligga "latent" är inte klargjort. Kondylom är en sjukdom som kan uppträda hos den ena parten i ett förhållande där båda är varandra trogna; endera parten kan ha haft "latent" genital HPV infektion från tidigare sexuella kontakter.

Epidemiologi

Synliga kondylom ses hos ca. 0,5-1% av den vuxna befolkningen. Subkliniska lesioner är betydligt vanligare.

- Kondylom är ungefär lika vanligt som klamydia (0,5-1% av sexuellt aktiva)
- Asymptomatisk infektion 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.
- Hos ca. 1/3 av kvinnor med cervikal "högrisk" HPV infektion förekommer övergående cervikal intraepitelial neoplasi (CIN).
- Vanligt med flera olika HPV-typer samtidigt; 10-30 % av "kondylom" innehåller även onkogen HPV.
- Enligt beräkning på cervix infektion sker spontanläkning hos 85% inom 1-3 år medan upp till 15% har långdragna, persisterande lesioner. Vid 35 års ålder hittas genitalt HPV hos <5% av befolkningen. Infektion med onkogen HPV är den främsta patogenetiska faktorn för CIN och cervixcancer, som är en vanlig cancerform hos kvinnan. Onkogen HPV

bidrar även till mer sällsynt förekommande vulva- och peniscancer (40-50% av fallen). HPV spelar även en roll för analcancer samt vissa typer av oropharyngeal cancer.

Klinisk presentation

Lesioner inducerade av låg-risk HPV kan morfologiskt indelas i:

- **Acuminata** ("spetsvårtor")
- **Papulösa**
- **Platta**

Färgen på vårtorna kan variera. Acuminata kondylom är ofta rosafärgade, men har en mer gråvit färgton om de sitter på torrare hudområden. Ibland är vårtorna brunpigmenterade. Flera morfologiskt olika typer av lesioner kan finnas hos samma patient.

Lesioner inducerade av onkogen HPV typer

En ovanlig typ av lesioner orsakade av högrisk HPV är **bowenoid papulos**.

Dessa patienter är oftast <35 år. Lesionerna är multipla, ofta rödbruna och papulösa, men kan även vara platta.

Bowenoid papulos är mikromorfologiskt mycket svår att skilja från en skivepitelcancer in situ (**Mb Bowen**). Båda tillstånden är associerade med onkogen HPV infektion, vanligen HPV 16. Differentialdiagnostik sker på kliniska kriterier där patientens ålder är en väsentlig faktor. Bowenoid papulos är till skillnad från Mb Bowen en mer benign åkomma.

Patienten med Mb Bowen är oftast >40 år. Lesionen är oftast solitär, fjällande, röd/rödbrun: även erosiva former förekommer.

Lokalisation

Vårtorna uppkommer ofta på lokaler utsatta för trauma vid samlag och kan vara multicentriska (finnas på flera lokaler). Rakning av underlivet kan bidra till att vårtor uppträder i pubisregionen.

Kvinnor:

Mediala delen av vulva, bakre kommissuren, kring klitoris, i introitus. Vårtor kan även finnas i vagina och på portio (som är predilektionsställe för CIN och cancer).

Män:

Preputiets insida, frenulumområdet, glans, sulcus coronarius ("preputiehålan").

Vårtor kan även finnas på tjockare, keratiniserad hud såsom penisskaftet.

Icke omskurna män har i regel vårtor lokaliserade till preputiehålan medan omskurna män ofta har vårtor på penisskaftet.

Båda könen:

Vårtor i uretramynningen ses hos ca. 10% av män och hos upp till 5% av kvinnor med kondylom. Hos båda könen kan kondylom även finnas i perineum och perianalt. Perianala kondylom kan ses både hos homo- och heterosexuella män. Intra-anala vårtor är däremot vanligast hos patienter som haft receptivt analsamlag, och är även en patogenetisk faktor för utveckling av analcancer.

Barn:

Kondylom i anogenitalområdet ses ibland hos barn. Vårtor i luftvägarna, s.k. juvenila larynxpapillom är däremot mycket ovanliga. Dessa orsakas främst av HPV 11.

Smitta via förlossningskanalen samt vid sociala kontakter är troligtvis vanligast. Möjligheten av sexuellt övergrepp skall dock alltid övervägas. Misstanken för sexuellt övergrepp antas vara mindre hos barn <3 år. Det finns mycket få kriterier att gå efter vid sådan utredning (specialistfall, företrädesvis med multidisciplinärt team!)

CIN/cervixcancer:

De onkogen HPV typerna kan ge upphov till genital intraepitelial neoplasia (IN). Den viktigaste är CIN. Från cervikal HPV infektion till CIN och cancer tar det oftast många år. Man har därför ganska lång tid på sig att vid cytologi upptäcka och behandla ev. CIN. Yttre kondylom hos kvinnan innebär inte ökad risk för senare CIN!

Risikfaktorer för cervix cancer inkluderar:

- antal sexualpartner (totalt) - både patientens och partners.
- ålder för sexualdebut.
- antal födda barn, rökning, andra STI (klamydia).

Utredning

- Provtagning för annan STI.
- Undersökning av genitalia (inkl. urethra).
- Vid besvär även inspektion av det perianala området. Proktoskopi utförs vid förekomst av perianala vårtor och anamnes på receptivt analsamlag.
- Hos kvinnor utförs spekulumundersökning av vagina och portio (eventuell remiss till gynekolog).

Ättiksyratest

Innebär att 5% ättiksyralösning appliceras på genitalområdet varefter man väntar i 2-3 minuter. Testet används främst inom specialistvården, kan vara ett hjälpmedel för avgränsning av lesioner inför kirurgisk behandling. En del "fallgropar" finns dock:

- svårt att tolka utan uppförstoring.
- falsk positivitet förekommer - kan vara tecken på inflammation. Framför allt i vulva kan testet vara svårvärderat.
- på torrare, keratiniserade hudområden ofta falskt negativt test.
- skall inte användas för screeningändamål!

Differentialdiagnostik

Differentialdiagnoser inkluderar "pearly penile papules", talg- och hårkörtlar, nävi, seborroiska keratoser, mollusker, lichen sclerosus et atrophicus, lichen ruber planus och psoriasis.

Histopatologi

Histopatologi används frikostigt om inte enbart typiska "spetskondylom" förekommer. Typiska förändringar inkluderar epidermal hyperplasi, akantos, hyper- och parakeratos, koilocytos samt ev. intraepithelial neoplasia av varierande grad.

Cytologi = PAP-smear

Tas vart 3:e år på kvinnor mellan 23 och 60 år. Bör ej tas om annan cervikal infektion samtidigt föreligger. Provet är falskt negativt i upptill 40%.

Virologi (DNA hybridisering, t.ex. PCR, serologi)

HPV kan inte odlas. Virologisk teknik används inte så ofta i klinisk rutin, men spelar en viktig roll i forskningen. Hybridiseringsmetoder detekterar förekomst av viralt DNA. I framtiden kan påvisning av HPV DNA komma att införas som en del i cervixcytologi screening. Typspecifik serologi, som bygger på detektion av HPV kapsid antigen, används i epidemiologiska studier.

Symptom

Kondylompatienten upplever främst att lesionerna är kosmetiskt störande och psykologiskt belastande. Vissa har ibland blödningar, klåda, sveda och sprickbildningar vid samlag (dyspareuni), eller långdragna och upprepade inflammatoriska reaktioner (balanoposthit, vulvit).

Behandling

- Behandlingens mål är att avlägsna synliga och symptomgivande lesioner (psykosexuellt lidande, sveda, klåda, dyspareuni).
- Dysplastiska lesioner avlägsnas oftast.

Då infektionen ofta är långdragen med täta recidiv är information och psykologiskt stöd till patienten av största vikt.

Kemisk hemma-behandling:

Podophyllotoxin (Wartec^R, Condyline^R) lösning eller kräm.

Penslas eller appliceras 2 gånger dagligen i 3 dagar. Ev. upprepning av behandlingen efter 4-7 dagar; 1-4 eller flera behandlingsomgångar ges.

Behandlingen fungerar bäst på "spetsvärtor" på tunt epitel och fungerar sämre på hudtytor med tjockare epitel samt i meatus.

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

Imiquimod (Aldara^R) kräm.

Substansen verkar immunomodulerande genom att åstadkomma induktion av cytokiner.

Krämen appliceras 3 gånger per vecka i upp till 16 veckor. Detta preparat hör i första hand hemma i *specialistvården*. Lokala biverkningar är vanliga och ibland svåra (sår, sveda, ömhet, klåda). Effekten är jämförbar med podophyllotoxin. Preparatet är betydligt dyrare och

mest lämpligt för "problemfall" (utbredda, långdragna vårtor). I de fall bot inte uppnås uppstår i merparten av fallen en betydande regress av vårtbördan.

Kirurgisk mottagnings-behandling:

- Diatermi
- CO₂-laser
- Kryo
- Excision

Nu tillgänglig behandling åstadkommer framförallt borttagande av synliga vårtor. Latent virus kan finnas kvar på slemhinnan och ge upphov till recidiv. Behandlingen får därför ofta upprepas. Det finns inget "test" för att påvisa att man inte längre smittar. Man kan grovt räkna med att cirka 20-30% av patienterna får problem med täta recidiv och utgör en terapeutisk problemgrupp. Om vårtorna "varit borta" i 3 månader är recidiv relativt ovanliga.

Det varierar vilken typ av behandling som passar den enskilda patienten, hur olika biverkningar tolereras, m.m. Alla behandlingsmetoder är dock förenade med lokala biverkningar. I vissa fall kan i samråd med patienten, "aktivt avvaktande", vara ett alternativ till behandling. Kombination av flera behandlingstyper används ofta.

Vaccin

Kliniska prövningar har under några år pågått kring vaccinering. Såväl profylaktiska som terapeutiska vacciner har provats. De profylaktiska vaccinerna med syntetiskt framställda virusliknande partiklar har visat sig mycket framgångsrika. Två sådana vacciner finns nu registrerade: Gardasil^R (qvadrivalent; HPV 6, 11, 16, 18) och Cervarix^R (bivalent; HPV 16, 18). I princip har man med dessa uppnått ett 100% skydd mot genital HPV infektion orsakade av de virustyper man vaccinerats mot. I huvudsak är vaccinen testat på unga kvinnor, men det qvadrivalenta vaccinet har även studerat på unga män. Erbjudande om vaccinering till unga kvinnor (11-12 års ålder) introduceras i Sverige under 2012.

Specialistremiss

Barn:

Handläggs ofta av barnläkare/barnkirurg i samverkan med dermatovenereolog, i vissa utvalda fall också i samråd med barnpsykolog - viktigt att överväga sexuella övergrepp.

Gravida kvinnor:

Handläggs via MVC och gynekolog. Podophyllotoxin är kontraindicerat!

Problemfall:

Handläggs av venereolog eller gynekolog. Det kan röra sig om patienter med stora, utbredda kondylom, patienter med långdragna besvär och uttalade symptom och fall där primär behandling med podophyllotoxin inte fungerar. Lesioner i vagina, på portio samt dysplasier hos kvinnor handläggs av gynekolog.

December 2011,
Arne Wikström,
SESAM/Hudkliniken
Karolinska Sjukhuset

Vaginit /vaginos

Inledning

Symtom från underlivet i form av flytning, sveda (som kan vara miktionsrelaterad), klåda och dyspareuni är vanliga skäl för kvinnor i fertil ålder att söka hjälp. Vulvo-vaginit (kolpit) är den vanligaste orsaken till dessa symtom.

Symptomatologi och undersökningsfynd är ospecifika vid genital infektion. Oavsett symtombild måste en fullständig undersökning genomföras och adekvata odlingar tas. Vilket batteri av prover som skall tas bestäms av den epidemiologiska situationen; likaväl som en individ som är högrisk för STI kan söka vilken mottagning som helst så kan den som söker en venerologmottagning vara helt utan sådan risk.

Ett sine qua non vid undersökning av patient med flytning är våtutstryket (wet smear). Det skall tas efter sidoväggen i vagina (bakre fornix är fyllt av cervix-sekret) och rörs ut i en droppe rumsvarm fysiologisk koksalt på ett objektglas varefter täckglas läggs på och trycks till så att ett encellslager skapas. Det kan sedan läsas i nedbländat ljusfält eller faskontrast i alla förstoringar upp till 400X. I preparatet kan man bedöma epitelcellernas utseende, bakteriefloras sammansättning, mängden polymorfkärniga leukocyter (ett grovt mått på inflammation) samt påvisa candida och trichomonas.

Det finns tre väldefinierade orsaker till vulvo-vaginit: candidos, bakteriell vaginos samt trichomoniasis. De två första är vanliga medan trichomonasinfektion idag är en ovanlighet i Sverige.

Kolpiter skall diagnostiseras och ges specifik behandling. Det finns idag inget hållbart vetenskapligt underlag för behandling av kolpiter med laktobaciller oavsett administrationsform.

Candidos

Epidemiologi

Tre fjärdedelar av all kvinnor får någon svampinfektion under livet och hälften av dessa får ytterligare någon episod. En liten grupp, kanske 5%, får kroniskt recidiverande infektion (≥ 4 attacker per år). Om den gruppen är ökande är inte känt.

Mikrobiologi

Jästsvampar lever som saprofyter i magtarmkanalen. Bärarfrekvensen ökar med åldern. Ca 20% av friska kvinnor bär candida i vagina vid ett givet tillfälle. Det är vanligen samma stam i rectum och vagina. C albicans är fortfarande dominerande species. Det finns en begynnande resistensutveckling hos C albicans. Non-albicans-species kan vara primärt resistent mot vissa antimykotika.

Patogenes

Det är fortfarande oklart vad som förvandlar asymtomatiskt bärarskap till symtomatisk infektion. Faktorer som påverkar den vaginala ekologin är: antibiotikabehandling - candida är en klassisk opportunist; östrogen - candida finns under den fertila perioden, är vanlig under

graviditet och recidiverar oftast mellan ovulation och mens (däremot ger inte lågdoserade p-piller mer candida); dåligt reglerad diabetes (idag ovanligt).

Vid recidiv påträffas oftast samma stam och orsaken är troligast vaginal persistens. Sexuell smitta som orsak till recidiv saknar stöd i litteraturen.

Klinik

Kardinalsymtomet är klåda. Oavsett behandling lindras den ofta efter ett par dagar trots fortsatt inflammation i slemhinnan.

Flytningen varierar från tunn och grynig till keso-aktig. Den torra slemhinnan orsakar dyspareuni. Sprickbildning fr a kring bakre commissuren samt i perineum är vanligt.

Vid undersökning föreligger oftast en vulvo-vaginit med rodnad inte bara i slemhinnorna utan även i perineum. Sprickbildningen kan sträcka sig upp mellan labia.

Hos män uppkommer en postcoital balanoposthit med en oftast måttlig klåda. Inflammationen varierar från mm-stora maculopapler till helt konfluerande rodnad med engagemang av hela slemhinnan. Variabel fjällning från torrt småfnas till keso-aktig.

Diagnostik

Candidadiagnosen är en sammanvägning av symtomatologi, fynd och mikrobiologi. I akut skede har våtutstryket bra sensitivitet. I senare skede av infektionen minskar mängden svamp och då behövs oftast odling för att verifiera diagnosen. Men candidos är aldrig en mikrobiologisk diagnos.

Vid recidiverande sjukdom skall diagnosen alltid verifieras, i synnerhet före långtidsbehandling och då helst också resistensbestämning.

Behandling

Modern behandling domineras helt av azol-preparat. De finns för såväl lokalt som systemiskt bruk. Patient med recidiverande sjukdom har ofta personliga preferenser som kan få styra preparatvalet.

Enstaka attack behandlas billigast med lokalt imidazol-preparat i engångsdos (vagit Pevaryl depot 150 mg). Peroral behandling ger inte bättre utläkning men ibland bättre compliance (caps fluconazol 150 mg (flera generika inkl. originalet Diflucan), caps Sporanox 200 mg + 200 mg). Uttalad vulvit behöver lokalbehandling med cr Daktacort / Cortimyk. (Cr Pevaryl ger ofta irritation på genital slemhinna).

Patient med glea recidiv utrustas med itererat recept så att de alltid kan ha behandling hemma. Förutsättningen för detta är dock att patienten är välorienterad om sin sjukdom.

Kroniskt recidiverande sjukdom är problematisk då orsaken är okänd. Predisponerande faktorer föreligger sällan. Dessa patienter behöver ett omhändertagande baserat på erfarenhet och läkarkontinuitet. Principiellt skall dessa patienter behandlas systemiskt; lokalbehandling medför risk för kronisk behandlingsirritation i slemhinnan. Behandlingen inleds med kurativ dos som sedan följs av längre tids daglig underhållsbehandling. Den kan sedan följas av ytterligare intermittent behandling som förläggs till de tidpunkter i menstruationscykeln då patienten brukar recidivera.

Mannen ges endast lokalbehandling vid klinisk balanoposthit (cr Daktacort / Cortimyk).

Bakteriell vaginos

Bakteriell vaginos (BV) är ett kliniskt syndrom som definieras av förekomst av minst tre av de fyra kriterierna 1. karakteristisk flytning, 2. pH i vagina > 4,5, 3. positiv aminetest samt 4. förekomst av clue celler i våtutstryket. Tillståndet torde kunna uppstå av många olika skäl och är rimligen en klinisk entitet som småningom kommer att sönderfalla i flera.

Epidemiologi

Exakta siffror saknas men att döma av svenska öppenvårdsmaterial är detta ett tillstånd som är ungefär lika frekvent som candidos.

BV är inte en STD, men är kopplat till sexuell aktivitet. BV är vanligare hos kvinnor med spiral.

Mikrobiologi och patogenes

Vid BV ersätts den normala vaginalekologins dominans av laktobaciller och pH ca 4 av en anaerob kock-flora med bl a *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides*- och *Mobiluncus*arter; den anaeroba florans metabolism ger dels pH-stegringen, dels produktion av aminer som orsakar lukten.

Klinik

Symtomatologin domineras av flytning och lukt (rutten fisk). Lukten accentueras vid alkalisering av vaginalinnehållet som vid menstruation och samlag. Många kvinnor med BV är symtomfria.

Diagnostik

Diagnostiken bygger på kriterierna enl ovan. I klinisk rutin kan diagnosen BV ställas genom att i våtutstryket påvisa cluceller samt frånvaron av laktobaciller.

Behandling

BV behandlas med metronidazol 500 mg x2 x7(t Metronidazol.) Lokal behandling med clindamycin vaginalkräm/vagitorier (Dalacin) 5 g till natten x7/Dalacin vag. 100 mg, 1 t.n. x3 ger lika hög utläkning men mer superinfektion med candida - laktobaciller är känsliga för clindamycin, men resistent för metronidazol.

Det finns ingen dokumentation för partnerbehandling.

Om asymtomatisk BV skall behandlas eller ej får bedömas från fall till fall. Alla kvinnor har nog inte laktobacilldominans som sitt normaltillstånd. Den unga kvinnan utan fast partner har å andra sidan tappat en del av sitt vaginala infektionsförsvar när laktobacillfloran är borta.

Trichomoniasis

Epidemiologi

Trichomonasinfektion är idag en ovanlighet i Sverige. Den ökade användningen av metronidazol har sannolikt påverkat epidemiologin.

Trichomonas vaginalis är en STI. Symtomgivande infektion hos män är ovanligt.

Mikrobiologi

Trichomonasflagellaten är stor som en leukocyt och försedd med flageller. Dess mest framträdande egenskap är rörligheten som lätt ses i mikroskopet.

Patogenes

Trichomonas infekterar urethra samt vagina och preputialhåla. Engagemanget av slemhinnan i vagina framkallar ett intensivt polynukleärt svar.

Klinik

Typiskt föreligger djuprött inflammerade slemhinnor samt en gulgrön, skummig och illaluktande flytning. Asymtomatisk infektion är inte ovanlig.

Diagnostik

Det typiska våtutstryket är intensivt inflammatoriskt och de rörliga trichomonaderna syns lätt. Metodens sensitivitet är ca 75 %. Odling är idag sällan indicerat.

Direktmikroskopi fungerar inte på män.

Behandling

Metronidazol 2 g i engångsdos (t Flagyl eller Metronidazol). Partnern skall alltid behandlas. Eftersom trichomonas är en STI skall han dock först utredas epidemiologiskt samt med tanke på annan smitta.

Anders Hallén
Hudkliniken
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Vulvodyni (vulvasmärta)

Vulva är de yttre delarna av de kvinnliga könsorganen och sträcker sig mellan mons pubis och bakre kommissuren. I vulva finns både hud och slemhinna, små körtlar och rikligt med nerver. På insidan av de små blygdläpparna går gränsen mellan förhornad och icke förhornad hud, Hart's linje. När man tar biopsi i vulva är det viktigt och nödvändigt att noggrant beskriva var biopsin är tagen.

Vulvodyni

- betecknar smärttillstånd i vulva
- beskrivs ofta som en brännande känsla (smärtan uppfattas som brännande)
- förekommer utan synliga förändringar eller känd neurologisk sjukdom
- indelas i två huvudgrupper, generaliserad respektive lokaliserad.
- betraktas som ett neurogent smärttillstånd. Den största gruppen av lokaliserad vulvodyni är vestibulodyni (fd vulvavestibulit).
- är en klinisk diagnos.

Det är viktigt att utesluta andra orsaker till vulvasmärta, t.ex hudsjukdomar, som ska behandlas och där smärtan är sekundär.

Indelning

A. Vulvasmärta orsakad av speciell sjukdom

- 1) Infektion, t.ex candida, herpes
- 2) Inflammation, t.ex lichen planus, blådermatoser
- 3) Premalign/malign, t.ex Paget's sjukdom, skivepitelcancer
- 4) Neurologisk, t.ex herpesneuralgi, spinalnervskompression

B. Vulvodyni

- 1) Generaliserad
 - a) provocerad
 - b) oprovocerad
 - c) mixed (provocerad och oprovocerad)
- 2) Lokaliserad (vestibulodyni, clitorodyni, hemivulvodyni osv)
 - a) provocerad
 - b) oprovocerad
 - c) mixed (provocerad och oprovocerad)

Generaliserad oprovocerad vulvodyni (vulvadysese)

är den äldre kvinnans vulvasmärta. Smärtan är, till skillnad från vestibulodynismärta, *konstant* och inte provocerad, t.ex. av coitus.

Diagnosen är klinisk och vid undersökning finner man inga förändringar i vulva. Vid undersökning av en pat med vulvodyni finns inga synliga förändringar, utan hud och slemhinnor är oretade (annars är diagnosen fel).

Patienten beskriver en diffus ömhet och pekar inte ut en speciell öm punkt (som vid vestibulodyni).

Symtomen är sveda och en brännande känsla i vulva oberoende av aktivitet.

Behandling Vulvasmärta är svårt att behandla, men med tiden och med tålamod kan man få en förbättring och ibland symtomfrihet. Generaliserad vulvodyni behandlas, förutom med sedvanliga råd om skonsam tvätt och mjukgörande kräm, med tricykliska antidepressiva i låg dos till kvällen. Dosen ökas långsamt och den dos som behövs för effekt är varierande. Medicinen är inte vanebildande. Det kan ta upp till 3 månader innan förbättring uppnås. Pat

behöver ofta ett långvarigt omhändertagande och ett team där även kurator/psykolog ingår är av värde.

Vestibulodyni (lokaliserad provocerad vulvodyn, fd vulvavestibulit)

Vestibulum (förgården) är den inre delen av vulva (från vaginalöppningen till Hart´s linje) och detta område kan ibland bli extra känsligt för beröring och friktion. När smärtan är lokaliserad till vestibulum kallas syndromet för vestibulodyni (fd vulvavestibulit).

Vestibulodyni är den unga kvinnans (sena tonår->25-30 år) vulvasmärta.

Orsaken är okänd, men får anses vara multifaktoriell.

Diagnosen är klinisk. Diagnosen ställs enligt Friedrich´s kriterier, med rodnad vid mynningen av Bartholin´s körtlar, punktömheter och smärta vid penetration (tampong, coitus, undersökning). Observera att rodnad ibland kan förekomma normalt.

Symtom Patienten söker på grund av provocerad smärta, framför allt vid coitus, ibland även sveda, både vid och efter coitus. Sexuellt samliv är ofta helt uteslutet pga besvären.

Symtomen i det dagliga livet är vanligen små, men kan omöjliggöra användande av tampong och cykling.

Namnet *vestibulit* indikerar att man tidigare betraktat detta tillstånd som en inflammation, vilket det inte är.

Behandlingen syftar till lindring av smärtan, initialt genom enkla åtgärder som försiktighet med tvättning, mjukgörande kräm och undvikande av allt som orsakar smärta. All behandling bör skötas av läkare med intresse av och erfarenhet inom området (vulvolog). Patienten har ofta sökt på många ställen och haft långvariga besvär, varför långvarigt stöd är nödvändigt och psykolog- eller kuratorskontakt av stort värde. Naturalförloppet vid vestibulodyni är otillräckligt känt.

Elisabet Nylander
Vulvamottagningen,
Hud-och STD-kliniken,
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

HIV-infektion

Historik

Ett nytt retrovirus introduceras från schimpanser till människor i centrala Afrika vid flera tillfällen varav en epidemi uppstår i början/mitten av 1900-talet p.g.a. av rådande sociala förhållanden.

- 1959* Första humana serum med HIV-1 antikroppar, Kinshasa, Kongo, retrospektivt dokumenterat.
- 1981* De första fallen av Acquired Immunodeficiency Syndrome upptäcks i Los Angeles och New York och kallades initialt Gay Related Immune Deficiency, GRID
- 1982* Det första svenska fallet av AIDS diagnostiseras
- 1983* Virus isoleras i Frankrike (kallades då LAV).
- 1984* Virus kan massproduceras för serologiska tester och vetenskapliga studier (kallades HTLV III).
- 1985* Allmän testning av blod för transfusion införs i Sverige
- 1985* Ett besläktat virus (SBL 6669, HTLV IV, senare HIV-2) identifieras i Väst-Afrika
- 1986* Nukleosidanalogen AZT, zidovudin, visas vara aktivt mot HTLV III
- 1987* HTLV III/LAV döps om till Human immunodeficiency virus typ 1, HIV-1
- 1992* Kombinationsbehandling av HIV med två nukleosidanaloger, NRTI
- 1994* Zidovudin visas kunna minska mor-barn transmissionen till en tredjedel
- 1994* Kondomkampanj bland prostituerade i Thailand leder till starkt minskad smittspridning
- 1995* Dödstalen börjar att sjunka i industrialiserade länder tack vare den första effektiva kombinationsbehandlingen med zidovudin och lamivudin, 3TC
- 1996* Highly active antiretroviral therapy, HAART, introduceras med en kombination av två NRTI och proteashämmaren indinavir eller icke-nukleosidanalogen nevirapin.
Kvantitativ mätning av plasma HIV RNA styr insättande och uppföljning av behandling.
- 2000* Internationella AIDS konferensen hålls i Durban, vilket leder till ett möte i FNs

generalförsamling, UNGASS, och skapandet av fonder för introduktion av HIV läkemedel i utvecklingsländerna, tex Global Fund, Clinton Foundation, Bill&Melinda Gates Foundation, PEPFAR.

- 2001 En kombinationstablett av 3 NRTI som skall tas 2 ggr dagligen introduceras
- 2001 Generika möjliggör effektiv HIV behandling för mindre än \$300/år i utvecklingsländer
- 2003 Introduktion av en ny klass av läkemedel, fusionshämmare
- 2005 Manlig omskärelse visas ha minska infektionsrisken med ca 60% till den omskurna i en randomiserad blindad studie. Detta konfirmeras i två ytterligare studier.
- 2007 Introduktion av ytterligare två klasser av HIV läkemedel, co-recptor CCR5 blockerare och integrashämmare
- 2009 Ett HIV vaccin visas ha en skyddseffekt på 31%, med stort konfidensintervall.
- 2010 En vaginal mikrobicid kräm med tenofovir visade 61% färre infektioner än placebo.
- 2010 Daglig oral emtricitabine/tenofovir visas ha en 41% skyddseffekt för smitta mellan män som har sex med män.

Epidemiologi

De första fallen av AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) upptäcktes 1981 i USA och det första svenska fallet 1982. Ca 60 miljoner människor beräknas ha smittats, varav 33 miljoner fortfarande lever. Under 2009 uppskattas 2.6 miljoner ha smittats. Incidensen har sakta sjunkit sedan mitten på 1990-talet. Ca 65 % av den globala epidemin är heterosexuellt spridd i Afrika söder om Sahara, där unga kvinnor är särskilt utsatta. Utanför Afrika skedde spridning ffa till män som har sex med män i USA under slutet av 1970 talet, för att därifrån sprida sig till Europa, Sydamerika och Australien.

I USA skedde även spridning till intravenösa missbrukare med vidare smitta till andra världsdelar.

Under senare år har HIV-1 introducerats till Indien, Sydostasien och Kina där en ffa heterosexuell och intravenös spridning sker för närvarande.

I Östeuropa, som initialt haft liten smittspridning, har HIV-1 på senare år snabbt spridit sig bland intravenösa missbrukare.

I norra Europa har ffa män som har sex med män (MSM) drabbats, i Mellan- och Syd-Europa ffa intravenösa missbrukare. Smittspridningen i de industrialiserade länderna har minskat i de ursprungliga riskgrupperna och drabbar nu främst socialt utsatta.

I Sverige har smittspridningen legat någorlunda konstant på 200–300 nydiagnostiserade/år

efter en snabb initial spridning bland MSM och intravenösa missbrukare. Sverige har en internationellt sett låg smittspridning. HIV-prevalensen i världen 2010 framgår av bild 1. WHO uppskattar att 2.7 miljoner smittades med HIV under 2007, varav 45% var mellan 15-24 år gamla, och att 33 miljoner människor levde med HIV/AIDS 2007.

HIV-epidemin följdes initialt genom registrering av fall med **AIDS**, acquired immune deficiency syndrome. Detta är en falldefinition bestående av vissa opportunistiska infektioner och maligniteter (som vanligen uppträdde hos immunsupprimerade patienter) hos patienter utan känd immunbrist. Den kompletterades i USA (men ej i Europa) med fall med T-hjälparcell tal under $200/\text{mm}^3$. I utvecklingsländer används en mer syndrominriktad klassificering (Bangui).

Numer följs epidemin genom serologisk diagnostik av smitta med HIV i de flesta länder

Etiologi och smittvägar

Immunbristen orsakas av att HIV, som är ett retrovirus, angriper T-hjälparlymfocyter och monocyter/makrofager. HIV har överförts till människor ett flertal gånger. P.g.a. HIVs höga mutationshastighet finns ett antal subtyper, A–J. Numera är rekombinanter vanliga.

Ett annat besläktat retrovirus, HIV-2, introducerades sannolikt i början av 1900-talet i Väst-Afrika från apor, sooty mangabees. I t.ex. Guinea-Bissau var mer än 10% infekterade för ca 20 år sedan. Prevalensen har sedan dess sjunkit. Viss spridning har skett till Portugal och Indien. HIV-2 har lägre smittrisk, men ger upphov till ett liknande men betydligt långsammare sjukdomsförlopp

Diagnostik

Alla typer av HIV-1 och 2 kan säkert identifieras med serologiska test inom 3 månader efter smitta. Vanligtvis sker serokonversion c:a 2 veckor efter smitta med HIV-1. Serologiska test skall *alltid* upprepas innan smitta kan verifieras. Serologin kan vara negativ trots symptom på en begynnande primärinfektion.

Virus kan påvisas genom förekomst av s.k. HIV-antigen, p24, eller HIV arvsmassa, RNA, i blodet. Metoderna som mäter HIV-RNA kvantitativt i blodet är känsliga och kan identifiera ned till 20 viruskopior/ml. Testerna används rutinemässigt för att uppskatta virusproduktionen före och under behandling.

En virus produktion som ger 10.000 kopior/ml blod hos en obehandlad individ är associerat med en mediantid till svåra komplikationer på 8-10 år. Vid högre värden utvecklas immunbristen snabbare, vid lägre långsammare.

Smitta

HIV-1 smittar framför allt genom oskyddade genitala, ca 1/100- 1/1000, eller anala, ca 1/10-1/100, samlag. Samtidig smitta med annan STI, vilket ej är ovanligt, ökar risken för samtidig smitta med HIV. Smitta kan även ske genom att infekterat blod förs in i en annans blodbana vid blodtransfusion eller vid intravenöst missbruk eller under graviditet, vid förlossning eller amning (upp till 30%). Nosokomial smitta kan ske vid stick- eller skärskador med synligt blodiga infekterade instrument (ca 0.3%). Vid intim familjekontakt har HIV ej överförts.

HIV-2 har samma smittvägar, men är mindre smittsamt. Smitta från mor till barn med HIV-2 är ovanligt.

Smittskyddslagen

HIV skall anmälas enligt smittskyddslagen under sk rikskod dvs födelseår och de fyra sista siffrorna i personnumret. Läkare är skyldig att ge och dokumentera förhållningsregler som skall förebygga smitta. Oförmåga att följa förhållningsreglerna skall anmälas till smittskyddsläkaren. Kontaktuppföljning skall ske och den som kan vara eller misstänker sig vara smittad är skyldig att testa sig.

Klinik

Akuta symtom på HIV-infektion uppträder 2–3 veckor efter smitta hos 30–50 % av de infekterade. Sjukdomsbilden domineras av feber, halsont, svullna lymfkörtlar och tonsiller. Morbilliforma eller makulopapulösa erytematösa hudutslag förekommer ofta, ffa på bålen. Magbesvär och meningit kan förkomma. Halsfluss eller mononucleos är ofta en differentialdiagnos. En svår primärinfektion är associerad till snabbare sjukdomsprogress.

Uppföljning

Infektion med HIV leder till en tilltagande immunbrist som kliniskt vanligen följs genom att mäta andelen och absolutantalet T-hjälparlymfocyter vid reguljära återbesök 2-4 ggr/år. Statistiskt sjunker T-hjälparcelltalen, CD4-tal, linjärt med ca 3-5 celler/månad. Stora individuella variationer ses dock hos ca hälften av de infekterade. Hastigheten som immunbristen utvecklar sig med är korrelerad till HIV plasma viremin, se ovan.

HIV relaterade komplikationer och symptom kan uppträda vid CD4-tal under $350 \times 10^6/L$. Jästsvamp i munnen, hypertrofiska beläggningar på tungans ränder 'hårig leukoplaki', herpes zoster och Kaposi sarkom är exempel på aktiverade svamp eller virus sjukdomar som ses vid dessa immunbristnivåer. Symtom som inte kan hänföras till specifika komplikationer såsom långdragen feber, trötthet, diarré eller nattsvettningar förekommer vanligt. Förekomst av palpabel lymfadenopati är ett vanligt, men ej prognostiskt fynd.

Risken för allvarliga komplikationer ökar starkt vid CD4-tal under $200 \times 10^6/L$.

Pneumocystis jirovecii (tidigare carinii) pneumoni (PCP)

PCP uppträder vanligen inte vid CD4-tal över 200. De kännetecknas av ett långsamt progredierande förlopp med lågradig feber, rethosta och tilltagande andfåddhet vid lätt ansträngning. Lungröntgendiagnostik kan vara besvärlig under den tidiga fasen. Sjukdomen diagnostiseras genom påvisande av cystor i upphostningsprov vilket kan kompletteras med bronkoalveolärt lavage. Behandlingen är vid tidig upptäckt enkel med trimetoprim-sulfa i högdos eller pentamidin. Primärprofylax rekommenderas till alla patienter vars T-hjälparlymfocytaltal går under $200 \times 10^6/L$, vanligtvis med högdos trimetoprim-sulfa 1 tabl 3 gånger i veckan. (Varje dag om patienten är serologiskt positiv för toxoplasma).

Cerebral toxoplasmos

Ungefär 20 % av svenskar har serologiska tecken till att vara infekterade av toxoplasma. Vid CD4-tal under 100 kan toxoplasman aktiveras i hjärnan vilket leder till en fokal tillväxt med

olika typer av fokalneurologi beroende på var härden finns. Detta är ofta kombinerat med feber, huvudvärk och mental påverkan.

Diagnosen ställs i allmänhet via datortomografi men den kan vara svår att differentialdiagnostisera mot cerebrala lymfom. Ex juvantibus-terapi ges i dessa fall.

Behandlingen sker med pyrimetamin, sulfadiazin och folinsyra och därefter livslång suppressionsbehandling. För primärprofylax se ovan.

Candida oesofagit

Svampinfektion i munnen är vanligt vid CD4-tal under 350. Korta kurer med antimykotika är ofta tillräckliga för att hantera detta. Kronisk suppressionsbehandling leder ofta till resistens varför noggrann övervakning och intermittent behandling är att föredra för att undvika infektioner i matstruben.

Cytomegalovirus (CMV)-infektion

CMV aktiveras framför allt i retina men även i CNS vid mycket låga CD4-tal under 50. CMV kan även ge sårbildningar i esofagus och colon och hos svårt sjuka patienter angripa binjurarna. Behandlingen är intravenös med foscavir eller gancyklovir i kurer med underhållsbehandling under remissionerna.

Tuberkulos

Tuberkulos är i utvecklingsländerna en av de tidigaste AIDS-definierande tillstånden och kan drabba patienter med relativt bibehållet immunsvär. Det är dock ovanligt i västvärlden utom hos intravenösa missbrukare i t ex Syd eller Östeuropa. PPD är ofta negativ p.g.a. immunbristen.

Behandlingen är konventionell TB-behandling som ofta sker med sk DOT-teknik, dvs given under övervakning för att undvika behandlingssvikt och resistensutveckling.

Infektion med atypiska mycobakterier

Denna mycobakterieinfektion ses sent i förloppet med CD4-tal under 50. Den kännetecknas av långdragen feber, viktnedgång, diarré, rethosta och kan ha en diagnostisk lymfkörtelförstoring.

Diagnostiken sker vanligen genom att påvisa mycobakterier i odling från blod eller benmärg. Behandlingen kan inte ske med vanliga tuberkulostatika p.g.a. resistens utan istället ges vanligtvis etambutol, rifabutin och claritromycin +/- t ex amikasin. Behandlingen blir ofta livslång.

Lymfom

Primära B-cellslymfom i hjärnan är vanligast men det finns även en ökad förekomst av non Hodgkin-lymfom. Även denna komplikation inträder vid låga CD4-tal under 50. De cerebrala lymfomen är EBV-relaterade. Symptomen är ofta karakteriserade av feberperioder, avmagring, nattsvetteningar och vid CNS-lymfom fokal neurologi. Diagnostiken sker vanligtvis med datortomografi och konfirmeras med punktion, biopsi i lymfkörtlar eller påvisande av EBV i CSF. Behandlingen sker med cytostatika eller strålning men prognosen är i allmänhet dålig.

Kaposis sarkom

Många av de homosexuellt infekterade patienterna är också infekterade med herpesvirus HHV-8. Hos dessa kan hudtumörer uppstå uppbyggda av prolifererande endotel och fibroblastliknande celler. Förändringarna är lokaliserade fr a till huden på bål och ansikte, men förekommer också vanligt i hårda gommen, övriga munnen och mag- tarmkanalen. Kaposisförändringar kan också sätta sig i lungorna och lymfkörtlar då ge svårbehandlade tillstånd.

Diagnostiken sker med biopsi men det kan primärt vara svårt för patologen att skilja från en yttlig ärrbildning. Behandlingen begränsas ofta till symptomgivande eller kosmetiskt störande förändringar. I ansikte har upprepad lågdosradioterapi givit goda kosmetiska resultat. Smärre förändringar på huden kan behandlas med frysningar eller laser. Vid lungförändringar eller lymfstas har cytostatika tämligen god effekt. Regress ses vid effektiv HIV behandling.

Demens

Centrala nervsystemet tycks infekteras tidigt. Många olika neurologiska tillstånd kan komplicera HIV-infektionen med både perifer och centrala skador. Patienter med mycket låga immunvärder riskerar utveckla demens, som på datortomografi ses som en generell minskning av den vita substansen.

Kakexi

Vid låga T hjälparlymfocytter sker ofta en mycket kraftig avmagring. I utvecklingsländerna har detta givit AIDS namnet 'slim disease' och är där sannolikt delvis orsakat av komplikationer i mag-tarmkanalen.

HIV-2

HIV-2 är associerade till samma komplikationer som HIV-1 vid motsvarande immunbrist, men immunbristen utvecklas mycket långsammare.

Behandling

Målet med antiretroviral behandling är att nedbringa virusreplikationen till så låga nivåer att resistens kan förebyggas, dvs under 20-50 kopior/ml, för att skydda och stärka immunförsvaret, vilket leder till att risken för komplikationer minskas. Sedan introduktionen av effektiv kombinationsbehandling 1996 har mortaliteten i HIV komplikationer minskat starkt. Hos patienter utan tidigare resistens kan så gott som alla uppnå god virologisk kontroll och som leder till att HIV ej väsentligt förkortar livslängden.

Det är mycket viktigt att starta vid 'rätt' tidpunkt, eftersom noggrann läkemedelsföljsamhet är av stor betydelse för att undvika resistens. Det är viktigt att rädda så mycket av immunsystemet som möjligt. Minskade biverkningar och enklare dosering med nya läkemedel medger allt tidigare insättande av behandling, ofta vid CD4 tal omkring 350 eller högre. Risken för behandlingsmisslyckanden och komplikationer är högre vid CD4-tal under 200.

Plasma HIV nivåer över 100.000 kopior/ml föranleder mer noggrann övervakning pga av den större risken för progression, men är inte en behandlingsindikation i sig.

Behandlingsstarten modifieras av patientens vilja och förmåga att påbörja en livslång noga reglerad behandling. Detta påverkas även av att smittsamhet under och efter graviditet och till partners drastiskt minskar under effektiv behandling.

Nationella riktlinjer finns publicerade på www.rav.nu.

Det finns fem klasser av hämmare av HIV

Fyra virusspecifika egenskaper utnyttjas. Dels hämning av det enzym, omvänt transkriptas (RT), som omvandlar virus enkelsträndat RNA till provirus dubbelsträndat DNA, dels av det proteas som efter avknoppningen av virus spjälkar gag-pol polyproteinet för att skapa infektiösa viruspartiklar, dels specifika mekanismer som leder till att virus kan tas upp av värdcellen samt integrationen av virus i värdcellens arvs massa. En kombination av 3 läkemedel är oftast nödvändig för att uppnå fullgod effekt.

Hämmare av HIV omvänt transkriptas

De mest använda läkemedlen är NRTI, efter engelskans nucleoside reverse transcriptase inhibitors, dvs. nukleosidanaloger som saknar förutsättningar att förlänga den DNA-molekyl de inkorporerats i. De är prodroger som måste fosforileras av kroppens egna enzym innan de kan utnyttjas av HIV:s omvända transskriptas i konkurrens med de naturliga nukleotiderna. Celltyp och aktiveringsgrad bestämmer fosforileringsgraden/takten av de olika läkemedlen. Risken för resistensutveckling skiljer sig mycket mellan de olika läkemedlen. De olika läkemedlen har olika biverkningsprofil, som antas bero på inverkan på mitokondriepolymeraset i olika organ. Neurologiska biverkningar, påverkan på kroppens fettfördelning och andra metabola biverkningar har minskat användningen av flera NRTI.

NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, som utan metabolisering direkt hämmar de omvända transskriptaset är specifika för HIV-1. De är mycket potenta men punktmutationer kan leda till fullständig resistens, varför de endast kan användas i kombinationer då fullständig virushämning är möjlig. Hudbiverkningar är vanliga.

Underhållbehandling med ett piller en kombination av NRTI och NNRTI eller bara NRTI taget 1 eller 2 ggr dagligen är ett attraktiva alternativ för långtidsbehandling hos många patienter.

Hämmare av proteas

Flera sinsemellan kemiskt olika peptidomimetiska molekyler, dvs. de passar i den enzymatiskt aktiva fickan på proteaset, är nu tillgängliga i Sverige. De kräver ingen metabolism för att aktiveras. Ett av dessa, ritonavir, interagerar starkt med många läkemedels metabolisering via CYP450 systemet. Denna egenskap utnyttjas genom att ge det, i en virologiskt överksam dos, tillsammans med andra proteashämmare för att på så sätt förlänga deras halveringstid. Proteashämmare är potenta och resistens utvecklas relativt långsamt. Korsresistens är vanlig. Metabola långtidsbiverkningar kan vara terapibegränsande.

Fusionshämmare

Läkemedlet består av en peptid som hindrar strukturella förändringar i en av HIV's ytermembran proteiner, gp41, som är nödvändiga för en fusion mellan virus och cellmembranet. Detta läkemedel beredes av patienten och ges via subkutana injektioner och har därför framförallt en plats hos patienter med resistens mot flera andra läkemedel.

CCR 5 hämmare

HIV använder två alternativa co-receptorer tillsammans med CD4 för att infektera celler. Nyligen överfört virus utnyttjar nästa alltid CCR5. Hos hälften av de HIV infekterade förskjuts detta till den alternativa receptorn CXCR4. CCR5 kan blockeras utan negativa biverkningar. Läkemedlet är alltså begränsat till patienter som ännu inte utvecklat den alternativa varianten.

Integrashämmare

En av HIV grundläggande egenskaper är att integrera sig i värdgenomet. En blockering av denna funktion leder till mycket snabb reduktion av virusreplikationen. Läkemedlet är känsligt för resistensmutationer.

HIV behandling i utvecklingsländerna

Tack vare den dramatiska sänkningen av priserna på generiska HIV läkemedel och stora internationella donationer kan allt fler nu erbjudas behandling i utvecklingsländerna. Upp till 30 av de behövande kan nu få behandling, men den svaga sjukvårdsorganisationen har i många länder svårt att hantera denna enorma utmaning. Fortfarande smittas dock nästan dubbelt så många som sätts in på effektiv behandling, effektiv monitorering av behandlingen och alternativa läkemedel vid svikt saknas ofta.

Medicinsk prevention

Förhindrande av smitta från mor till barn

Antiretroviral behandling av modern under graviditeten kan förhindra smitta före eller vid förlossningen. Kejsarsnitt förebygger också överföring. I västvärlden föds mycket få smittade barn till mödrar som kunnat behandlats effektivt. I sin enklaste, men ej så effektiva variant, kan ett läkemedel ges till modern vid förlossningen och 1 vecka senare till barnet. Senare amning kan dock leda till smitta som upphäver denna vinst. Varianter av denna senare metod är vanliga i utvecklingsländerna. Fullständig HAART blir allt vanligare under graviditet och amningsperioden.

Manlig omskärelse

Att antal epidemiologiska studier har sedan länge visat att omskurna män har en lägre prevalens av HIV. Detta har nyligen bekräftats i tre randomiserade prospektiva studier. Många länder arbetar med nationella rekommendationer för att implementera dessa resultat.

Post expositions profylax, PEP

Efter exposition som innebär risk för smitta av HIV, sexuellt eller via sticktillbud, kan korttidsbehandling övervägas. Risken för smitta skall verifieras. Tiden från expositionstillfället skall ej överstiga 72 timmar. Behandling sker med en kombination av läkemedel under 1 månad. HIV serologi skall tas före och 3 respektive 6 månader efter behandling.

Pre expositionsprofylax

Det har visats att individer som har stor risk att bli smittade kan få ett visst skydd av dagligt intag av vissa HIV läkemedel. Vilka grupper det gäller, risken för resistensutveckling och vilka grupper det gäller studeras nu intensivt.

Vaginala mikrobicider

En studie i en högriskgrupp i sydafrika har entydigt visat att en vaginal mikrobicid kan skydda kvinna för infektion. Uppföljningsstudier som kan bekräfta denna observation och klargöra vilken regim och vilka läkemedel som är optimala studeras för närvarande för att möjliggöra att detta kan rekommenderas som en del av det globala preventionspaketet.

HIV-vacciner

Nyligen kunde en modest skyddseffekt av ett kombinationsvaccin påvisas. Det var dock ett stort konfidensintervall vilket gör att resultatet är ifrågasatt. Det har dock lett till ny entusiasm att ett vaccin är möjligt och stimulerat till en starkt ökad forskningsaktivitet med ett antal nya mycket mer immunogena vacciner under utveckling.

Eric Sandström
Venhälsan
Södersjukhuset