

Genital klamydiainfektion inklusive Lymfogranuloma venereum (LGV).

Bakgrund

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

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

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

Klinik

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

Konjunktivit på grund av överföring till ögon från genitalia börjar oftast ensidigt. Påvisad klamydia i svalg förekommer, men dess relevans är oklar. Klamydiainfektion i ändtarm är vanligt förekommande framför allt hos kvinnor och hos män som har sex med män (MSM). Den är oftast asymtomatisk, men kan ge proktitsymtom. Det finns indikationer på att klamydia rektalt inte behöver föregås av analsex. Studier utförda på kvinnor från STD/STI-mottagningar visade att 5 – 19 % av kvinnor med klamydia, som uppgav att de inte hade haft analsex, hade klamydia enbart rektalt. Autoinokulation är en tänkbar orsak, men förklarar inte alla fall. Hypotetiskt med stöd från djurstudier har framförts att klamydia i svalg kan förflyttas gastrointestinallyt till tjocktarm och ändtarm. Forskningsstudier pågår för att bland annat utvärdera kontamination med klamydia-DNA i samband med provtagning som en hypotetisk delförklaring till tidigare forskningsresultat. Reaktiv artrit förekommer i sällsynta fall och

en klamydia kan vara en utlösande faktor för kroniska besvär hos genetiskt predisponerade individer (oftast HLA B27-positiva). En hos kvinnor mycket ovanlig och klinisk förvillande bild är när infektionen sprider sig till bukhålan via äggledare och ger perisplenit och perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis syndrom). Klamydia kan vid vaginal förlossning smitta barnet och förorsaka konjunktivit och lunginflammation. Det finns seroepidemiologiska studier som påvisat samband mellan ovarialcancer och tidigare klamydiainfektion.

Diagnostik

Indikation för testning

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

Provtagning

Män

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

Kvinnor

Cervixprov (endocervix) gärna med prov även från slidvägg. Slidprov (taget av patienten själv) har likvärdig säkerhet (sensitivitet) (>95 %) och bör göras vid screening. Urinprov har lägre sensitivitet och kombinationen slidprov och urinprov är inte känsligare än enbart slidprov. Kvinnor med symtom bör alltid undersökas gynekologiskt och prov tas för mikroskopi. Hos kvinnor där enbart oskyddad fellatio förekommit kan svalgprov övervägas och då precis som hos MSM kan även asymtomatisk gonorréinfektion upptäckas. Studier har visat att det skulle kunna vara försvarbart att vara frikostig med provtagning rektalt även där inte oskyddat analsex förekommit, men ytterligare evidens behövs för att motivera opportunistisk screening.

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

Behandling

Indikation för behandling

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

Vid okomplicerad infektion

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

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

Vid konjunktivit

Nyfödda

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

Vuxna

Doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka.

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

Vid graviditet

Doxycyklin enligt ovan t.o.m. graviditetsvecka 14. Efter graviditetsvecka 13 azitromycin 1,5 g över 5 dagar enligt ovan eftersom tillräcklig evidens saknas för att doxycyklinbehandling är säker i sen graviditet. Alternativt kan amoxicillin 500 mg tre gånger dagligen i en vecka ges. Evidens för effektiviteten med denna regim är inte lika stark som för alternativen. Vid graviditet bör alltid behandlingskontroll göras.

Vid amning

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

Vid komplicerad infektion

Salpingit/Pelvic inflammatory disease

Polikliniska fall

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

Epididymit

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

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

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

Uppföljning

Både beprövad erfarenhet och studier visar att följsamheten till behandling och smittskyddsföreskrifter är stor i Sverige. Därför avråds från "test of cure" (uppföljningsprov) med undantag för gravida kvinnor.

Det är viktigt att betona för den smittade att man kan vara smittsam i mer än en vecka efter påbörjad antibiotikakur och att man enligt smittskyddslagen inte får utsätta någon för smittrisk. Därför bör den smittade inte ha sexuell umgänge överhuvudtaget, ens med kondom, under 10 dagar efter påbörjad antibiotikabehandling. Detta gäller förstås både patient och aktuell partner. Se nedan. Dessa förhållningsregler bör även ges skriftligt. (SmL 2004:168 och HSLF-FS 2015:4)

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

Vid sexuell övergreppsmisstanke bör förnyad provtagning göras efter 2-3 veckor om initialt provresultat är negativt och om inte antibiotikabehandling getts (se ovan).

Anmälan och smittspårning

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

Lymfogranuloma venereum (LGV)

Klinik

LGV, ger vid genital infektion besvär i form av solitärt sår och svullna ibland variga lymfkörtlar med risk för fistelbildning. Inkubationstiden för att få sår eller papel varierar från 3 dagar till 6 veckor och inom 2 månader fås ofta svullnad av lymfkörtlar och abscessbildning. I västvärlden är den nästan bara förekommande bland högrisktagande MSM och symtombilden har bland dessa inte varit lika typisk och för nästan alla fall enbart rektalt. De flesta har uttalade proktitsymtom, men det är inte ovanligt att diagnosen missas och leder till omfattande utredningar innan diagnosen fastställts. I Sverige har sedan 2006 LGV-förekomsten ökat från enstaka importfall de första åren till endemisk förekomst medan cirka 50 fall årligen och utan tendens till minskning.

Diagnostik

Provtagning

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

Laboratoriediagnostik

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

Behandling

Dessa fall ska handläggas helst av men alltid i samråd med venereolog!
Tablett doxycyklin 100 mg x 2 i tre veckor.

Uppföljning

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

Anmälan och smittspårning

Som klamydia. Se ovan.

SSDV/ Sektionen för venereologi och genital dermatologi/ Lars Falk 2022