

Klamydia fortfarande vanlig och ibland allvarlig infektion

INTERNATIONELLT REKOMMENDERAD DOS AV DOXYCYKLIN VID OKOMPLICERAD INFEKTION BÖR ANVÄNDAS ÄVEN I SVERIGE

Lars Falk, överläkare, docent, hudkliniken, Region Östergötland
● lars.falk@regionostergotland.se

Björn Herrmann, docent, klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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 yttre membranprotein A (ompA). En grupp av dessa (genotyp A-C) är orsaken till ögonsjukdomen trakom. En annan grupp (genotyp Ba och D-K) orsakar sexuellt överförd infektion (STI) som allmänt kallas »klamydia», och en sista grupp (L1-L3) är orsaken till den sexuellt överförd, men ovanliga, sjukdomen lymphogranuloma venereum (LGV). Genotyp A-K angriper epitelceller och framför allt enradigt epitel, medan den invasiva LGV angriper lymfomatoida celler.

Klamydia är den vanligaste sexuellt överförd bakterieinfektionen i världen. Incidensen är i Sverige 32 000-35 000 anmälda fall per år (se Figur 1) [1].

Sedan klamydia införlivades i smittskyddslagen 1988 är smittspårning en hörnsten i bekämpningen av klamydiainfektioner och håller hög internationell kvalitet. Det kan noteras att 56-57 procent av de rapporterade fallen är kvinnor och 43-44 procent är män [1]. Några säkra data finns inte om smittrisk vid ett enstaka vaginalt/analt samlag, men de flesta studier anger en smittrisk mellan 10 och 40 procent. Spontan utläkning av infektionen är vanlig; hälften till omkring två tredjedelar kan självlåka inom ett år [2, 3]. Detta är också anledningen till smittspårning längre bak i tiden än ett år från indexpatient sällan är meningsfull [4]. 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 2000-talet, eftersom mer omfattande provtagning med känslig detektion etablerades först på 1990-talet [3, 5-8].

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 [9-11]. I Sverige har vi opportunistisk screening, det vill säga frikostig provtagning, vilket inte ska förväxlas med regelrätt screening där individer kallas för provtagning.

Klamydia är den dominerande orsaken till uretrit och cervicit. Minst hälften av smittade män och en ännu större andel av infekterade kvinnor upple-

ver inga besvär alls. Uretritbesvären hos män yttrar sig ofta som en genomskinlig flytning från urinröret och en måttlig, ibland periodiskt återkommande sveda vid miktion. Symtomen klingar ofta av trots kvarstående infektion. Hos kvinnor är de vanligaste symtomen förändrad flytning (som regel orsakad av den i över en tredjedel av klamydiafallen samtidiga bakteriella vaginosen) [12], mellan- eller kontaktblödningar och miktionsveda. Bakterien, som är en vanlig orsak till salpingit, kan även orsaka ektopisk graviditet och är en ofta förekommande orsak till tubarfaktorinfertilitet. Vid endometrit och salpingit uppträder nedre buksmärtor, som dock kan vara mycket måttliga. 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 förlösning smitta barnet och förorsaka konjunktivit

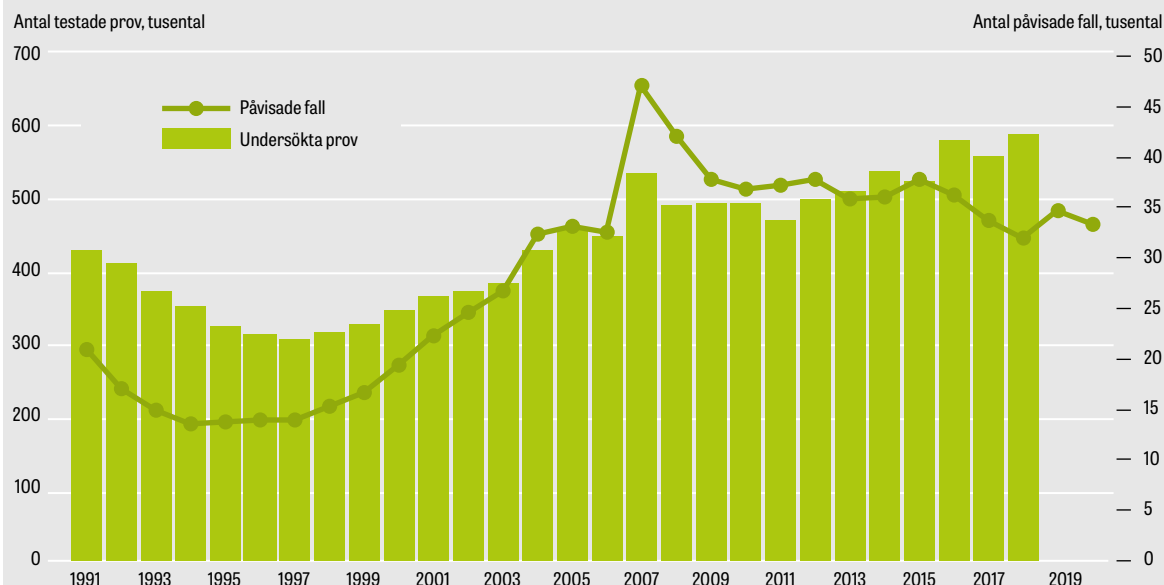
»Det finns ... studier som påvisat samband mellan ovarialcancer och tidigare klamydiainfektion ...«

och lunginflammation. Det finns seroepidemiologiska studier som påvisat samband mellan ovarialcancer och tidigare klamydiainfektion [13].

HUVUDBUDSKAP

- Klamydia är fortfarande den vanligast förekommande sexuellt överförd bakteriella infektionen, utan tydlig minskning av incidens trots smittspårning och frekvent testning.
- Klamydia rektalt hos kvinnor som inte har haft analsex är sannolikt vanligt. Lymphogranuloma venereum är en allvarlig och ofta förbisedd infektion. Sedan sekelskiftet finns i västvärlden en pågående smittspridning bland män som har sex med män. Bakterien påvisas oftast i rektum och proktsymtom är vanliga.
- Dosering av doxycyklin bör anpassas till den internationellt vedertagna, då det för traditionell svensk dosering bland annat saknas evidens för tillräcklig effekt vid extragenital klamydia.

FIGUR 1. Chlamydia trachomatis i Sverige 1991–2019



► Antal undersökta prov och antal rapporterade positiva test för klamydia i Sverige 1991–2019. Den uttalade ökningen av antalet anmälda fall 2007 är en »catch-up«-effekt orsakad av en under åren 2001–2006 förekommande deletion av det DNA-segment som under denna tid användes av två företag som målsekvens för klamydiadiagnostik.

Män kan få epididymit, som yttrar sig som en ensidig bitestikelsvullnad med lokal ömhet. Infertilitet orsakad av klamydia hos män förekommer sannolikt men är i så fall mycket ovanlig [14].

Konjunktivit hos vuxna på grund av passiv överföring till ögon från genitalia börjar oftast ensidigt. Påvisad klamydia i svalg är ovanlig, och dess relevans är oklar [15]. Klamydiainfektion i ändtarm är vanligt förekommande, framför allt hos män som har sex med män (MSM) men även hos kvinnor. Den är oftast asymtomatisk, men kan ge proktitsymtom. Det finns indikationer om att klamydia rektalt inte behöver föregås av analsex. Studier utförda på kvinnor från STD/STI-mottagningar visade att 5–19 procent av kvinnor med klamydia, som uppgav att de inte hade haft analsex, hade klamydia enbart rektalt [16,

infektion kan vara en utlösande faktor för kroniska besvär hos genetiskt predisponerade individer (oftast HLA B27-positiva).

LGV ger vid genital infektion ofta besvär i form av solitärt sår och svullna, ibland variga lymfkörtlar med risk för fistelbildning. Inkubationstiden för sår eller papel varierar från 3 dagar till 6 veckor. I västvärlden är den nästan enbart förekommande bland högrisktagande MSM, och symtombilden har bland dessa inte varit lika typisk och för nästan alla fall enbart rektal [20, 21]. De flesta har uttalade proktitsymtom, men det är inte ovanligt att diagnosen missas och fastställs först efter omfattande utredningar. I Sverige har LGV-förekomsten sedan 2006 ökat från enstaka importfall de första åren till endemisk förekomst [22] och uppgår nu till cirka 50 fall årligen.

Även om behandling vid klamydia är effektiv finns forskning för att ta fram vaccin [23], men det tar sannolikt lång tid innan ett fullgott vaccin finns på marknaden och blir en kostnadseffektiv strategi.

»... 5–19 procent av kvinnor med klamydia, som uppgav att de inte hade haft analsex, hade klamydia enbart rektalt ...«

17]. Autoinokulation är en tänkbar orsak, men förklarar inte alla fall [18]. Hypotetiskt med stöd från djurstudier har framförts att klamydia i svalg kan förflyttas gastrointestinallyt till tjocktarm och ändtarm [19]. Forskningsstudier pågår för att bland annat utvärdera kontamination i samband med provtagning som en delförklaring till tidigare forskningsresultat. Reaktiv artrit förekommer i sällsynta fall, och en klamydia-

Provtagning och diagnostik

Sedan utbredd diagnostik infördes på 1980-talet sker frikostig testning av alla som haft oskyddade samlag med ny partner det senaste året och av dem med symptom beskrivna ovan. I samband med att klamydia införlivades som allmänfarlig sjukdom i smittskyddslagen 1988 skärptes indikationen för provtagning som ett led i smittspårningen. På STD/STI-mottagningar och bland abortsökande, förstagångsgravida och gravida med ny partner under det senaste året erbjuds som regel alla provtagning. På ungdomsmottagningar erbjuds provtagning frikostigt. Alla som önskar provtagning bör få detta, och samtliga sjukvårdsregioner erbjuder i dag 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 20 procent av alla klamydiaprover, att den når män som annars inte skulle provtas och att kvinnor är de som mest använder denna tjänst [24]. Även privata aktörer erbjuder liknande tjänster, men då oftast mot betalning.

Under 1990-talet ersattes odlingsteknik med nukleinsyraamplifieringstest (NAAT), som polymeraskedjereaktion (PCR) och andra tekniker. Testsystemen är idag automatiserade i 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 även viss risk för kontamination vid provtagning eller på laboratorium.

Inkubationstiden för ett positivt NAAT efter smittotillfälle är minst en vecka. För män är urinprov, första portionen på 10 ml, tillförlitligt för att fånga uretral klamydia. För kvinnor är slidprov taget av personen själv och endocervixprov tillförlitliga, medan urinprov har lägre sensitivitet. Klamydia i svalget borde rimligen vara vanligt, men klinisk erfarenhet och studier har visat att få positiva NAAT hittas [15, 25]. Hos MSM är det dock ändå rimligt att ta detta prov, inte minst för att nutida testsystem använder kombinerade klamydia- och gonorrétest, och en asymtomatisk svalggonorré kan därmed upptäckas.

Behandling

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

Vid okomplicerad infektion är tablett doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen i en vecka internationellt rekommenderad [26] och bör användas även i Sverige. Effekten är sannolikt bättre med denna dosering vid rektal klamydia och även vid möjlig dubbelinfektion med annan bakterie som till exempel *Mycoplasma genitalium*. Den tidigare i Sverige använda behandlingen med doxycyklin 200 mg $\times$ 1 första dagen och därefter 100 mg $\times$ 1 dagligen i ytterligare 8 dagar är effektiv vid klamydia genitalt, men det saknas som nämnt evidens för effekt vid rektal klamydia med denna dosering.

Vid stark UV-exponering kan behandling med ly-mecyklin ges.

Azitromycin har sämre effekt än tetracyclinpreparat vid rektal klamydia. Azitromycin (i synnerhet gi-

vet som 1 g i engångsdos) bör undvikas, inte minst på grund av risk för makrolidresistensutveckling vid den vanligt förekommande *Mycoplasma genitalium*-infektionen samt vid gonorré. En indikation för att behandla med azitromycin (förlängd kur) är graviditet (efter graviditetsvecka 13), då otillräcklig evidens

»En indikation för att behandla med azitromycin (förlängd kur) är graviditet (efter graviditetsvecka 13) ...«

finns för säkerheten med doxycyklin i sen graviditet. Azitromycin interagerar med andra läkemedel (risk för förlängd QTc-tid) som vissa antidepressiva, vilket bör beaktas. Vid komplicerad infektion som salpingit och epididymit krävs kompletterande behandling, och dessa fall bör handläggas av eller i samråd med gynekolog respektive infektionsläkare.

LGV kräver längre behandlingstid än »vanlig« klamydia [20], och dessa fall bör handläggas av eller i samråd med venerolog.

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 och för dem med LGV (se nedan). 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 (2004:168) inte får utsätta någon för smittrisk. Därför bör den smittade inte ha sexuellt umgänge överhuvudtaget, ens med kondom, under 10 dagar efter påbörjad antibiotikabehandling. Detta gäller förstås både patient och aktuell partner. Dessa förhållningsregler bör även ges skriftligt. I samband med behandling och smittspårning bör vikten av att använda kondom vid nya sexuella kontakter betonas. Det är i flera studier dokumenterat att den som haft klamydia löper större risk att få en ny klamydiainfektion efterföljande år [27].

Uppföljning

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

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21060

REFERENSER

1. Folkhälsomyndigheten. Statistik A-Ö om smittsamma sjukdomar. www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdoms-statistik/
2. Molano M, Meijer C, Weiderpass E, et al. The natural course of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis.* 2005;191(6):907-16.
3. Price MJ, Ades AE, Soldan K, et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess.* 2016;20(22):1-250.
4. Carré H, Boman J, Österlund A, et al. Improved contact tracing for Chlamydia trachomatis with experienced tracers, tracing for one year back in time and interviewing by phone in remote areas. *Sex Transm Inf.* 2008;84(3):239-42.
5. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L et al. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2000;76(1):28-32.
6. Low N, Egger M, Sterne JA, et al. Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sex Transm Infect.* 2006;82(3):212-8.
7. Den Heijer CDJ, Hoebe C, Driessen J, et al. Chlamydia trachomatis and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients. *Clin Infect Dis.* 2019;69(9):1517-25.
8. Davies B, Turner KME, Frölund M, et al. Danish Chlamydia Study Group. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1057-64.
9. Söderqvist J, Gullsby K, Stark L, et al. Internet-based self-sampling for Chlamydia trachomatis testing: a national evaluation in Sweden. *Sex Transm Infect.* 2020;96:160-5.
10. Hocking JS, Temple-Smith M, Guy R, et al; ACCEP Consortium. Population effectiveness of opportunistic chlamydia testing in primary care in Australia: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10156):1413-22.
11. Low N, Redmond S, Uusküla A, et al. Screening for genital chlamydia infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD010866.
12. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect.* 2005;81(1):73-8.
13. Trabert B, Waterboer T, Idahl A, et al. Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):129-36.
14. Joki-Korpela P, Sahra-Korpi N, Halttunen M, et al. The role of Chlamydia trachomatis in male infertility. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1448-50.
15. Carré H, Edman AC, Boman J, et al. Chlamydia trachomatis in the throat: is testing necessary? *Acta Derm Venereol.* 2008;88(2):187-8.
16. Van Liere G, Dukers-Muijres N, Levels L, et al. High proportion of anorectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae after routine universal urogenital and anorectal screening in women visiting the sexually transmitted infection clinic. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1705-10.
17. Andersson N, Boman J, Nylander E. Rectal chlamydia - should screening be recommended in women? *Int J STD AIDS.* 2017;28(5):476-9.
18. Heijne JCM, van Liere GAFS, Hoebe CJPA, et al. What explains anorectal chlamydia infection in women? Implications of a mathematical model for test and treatment strategies. *Sex Transm Infect.* 2017;93(4):270-5.
19. Rank RG, Yervu L. Hidden in plain sight: Chlamydial gastrointestinal infections and its relevance to persistence in human genital infection. *Mini-review. Infect Immun.* 2014;82(4):1362-71.
20. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 8):S865-73.
21. De Vries H. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(1):43-50.
22. Isaksson J, Carlsson O, Airell A, et al. Lymphogranuloma venereum rates increased and Chlamydia trachomatis genotypes changed among men who have sex with men in Sweden 2004-2016. *J Med Microbiol.* 2017;66(11):1684-7.
23. Abraham S, Juel HB, Bang P, et al. Safety and immunogenicity of the chlamydia vaccine candidate CTH522 adjuvanted with CAF01 liposomes or aluminium hydroxide: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(10):1091-1100.
24. Andersen B, van Valkengoed I, Sokolowski I, et al. Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up. *Sex Transm Infect.* 2011;87(2):156-61.
25. Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):67-74.
26. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries H, et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2016;27(5):333-48.
27. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhoea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2009;36(8):478-89.

SUMMARY

Chlamydial infection still a common and sometimes serious infection

Chlamydial infection is the most common bacterial sexually transmitted infection in Sweden and worldwide, despite extensive testing, efficient treatment and partner notification. The incidence of Lymphogranuloma venereum, currently occurring among men who have sex with men and most often in the rectum, shows no tendency to decline. This infection is usually symptomatic but still evading diagnosis due to similarities to other causes of proctitis. There is evidence that rectal chlamydia is common also in women not practicing anal sex.