

Torsten Berglund, epidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna (*torsten.berglund@smi.ki.se*)
Betina Colucci, biomedicinsk analytiker, kliniskt bakteriologiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Bernt Lund, forskningssjuksköterska
Ivar Qvarnström, socionom, kurator
Eric Sandström, professor, överläkare; de tre sistnämnda vid Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm

Ciprofloxacinresistent gonorré ökar kraftigt i Sverige

Välj rätt antibiotikum och följ upp behandlingen!

II Gonorré är fortfarande ett stort folkhälsoproblem världen över. I Sverige har sjukdomen i likhet med andra sexuellt överförda infektioner (STI) ökat kraftigt under de senaste åren. Mellan åren 1996 och 2000 ökade antalet gonorréfall som anmäldes till avdelningen för epidemiologi vid Smittskyddsinstitutet med 180 procent, från strax över 200 fall i hela landet 1996 till 590 fall 2000. Denna ökning följde efter ett kvartssekel av stadigt minskad gonorréincidens. Under 2001 och 2002 sjönk gonorrén något till strax över 500 fall per år [1] för att åter öka under 2003 och nå cirka 600 fall (Figur 1).

Ökningen av gonorré är huvudsakligen orsakad av en tilltagande inhemsk smittspridning, som varit särskilt markant bland män som har sex med män (MSM), men också av ett ökat antal fall bland yngre heterosexuella och bland män som smittats utomlands, framför allt på semesterresmål i Sydostasien [2].

STI-ökningen kan förklaras med ett ökat risktagande och förändrade sexvanor, särskilt bland yngre heterosexuella män och kvinnor och bland MSM [3]. Liknande trender har setts de senaste åren även i våra nordiska grannländer och i många andra västeuropeiska länder, med ökad klamydia- och gonorréincidens bland ungdomar och MSM och utbrott av syfilis i storstäder.

Ökade problem med resistens

Neisseria gonorrhoeae (gonokockbakterien) har en välkänd förmåga att förändra sin antibiotikakänslighet. Bakterien uppvisar nedsatt känslighet och resistens i allt högre grad mot flera av de antibiotika som används.

Under 1990-talet har höga nivåer av penicillinasbildande stammar setts i en rad länder, och ökad förekomst av resistens mot kinoloner har rapporterats från olika områden, även i Europa [4, 5].

Sedan början av 1990-talet har ciprofloxacin, ett kinolonderivat, varit rekommenderat förstahandsantibiotikum mot gonorré i Sverige liksom i många andra länder. En heltäckan-

Sammanfattat



Inhemsk gonorré har ökat under de senaste åren, såväl bland yngre heterosexuella som bland män som har sex med män.

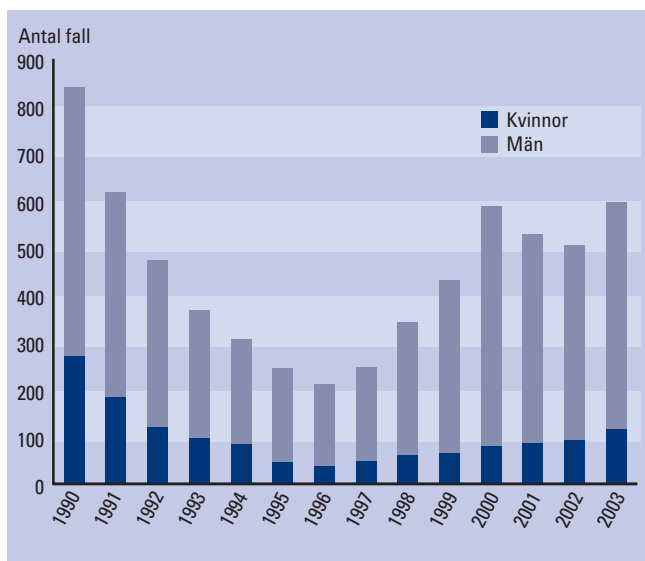
Ciprofloxacinresistent gonorré har ökat kraftigt i Sverige, och inhemsk smittspridning av resistentastammar har skett under 2003.

I mer än hälften av alla gonorréfall på Venhälsan i Stockholm under 2003 hos män som har sex med män har resistens mot ciprofloxacin förelegat.

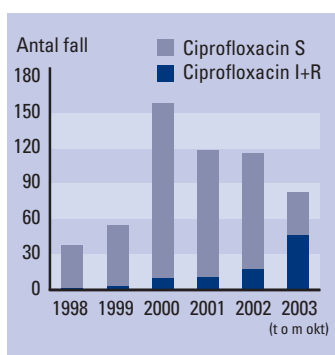
Ciprofloxacin kan inte längre användas som förstahandsantibiotikum. Cefixim, ceftriaxon och spektinomycin är bättre behandlingsval i ett svenskt perspektiv.

Odling, resistensbestämning, partnerspårning och uppföljning av behandling är alltid nödvändigt vid gonorréinfektion.

de nationell svensk studie som genomfördes under en 12-månadersperiod 1998–1999 visade att 18 procent av alla gonokockisolat var resistent mot eller hade nedsatt känslighet för ciprofloxacin. Resistensmönstren var starkt förknippade med i vilket land man smittats; hela 63 procent av dem som smittats i Asien hade en bakteriestam med nedsatt känslighet för ciprofloxacin, medan motsvarande andel för dem som smittats i Sverige var 8,5 procent, varav flertalet kunde konstateras vara sekundärfall till personer som smittats i Asien, framför allt i Thailand, där sådan resistens hos gonokocker är ut-



Figur 1. Antalet anmälda fall av gonorré, fördelat på kön, i Sverige 1990–2003, enligt den kliniska rapporteringen till avdelningen för epidemiologi vid Smittskyddsinstitutet.



Figur 2. Antalet fall av gonorré på Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm, 1998–2003, varav känsliga för (S) respektive med nedsatt känslighet (I) för och resistens (R) mot ciprofloxacin.

bredd. Någon inhemsk smittspridning av ciprofloxacinresistenta stammar förekom inte under studieperioden [6].

Antalet gonorréfall ökade under 2003

År 2003 anmäldes 596 fall av gonorré till avdelningen för epidemiologi vid Smittskyddsinstitutet, en ökning med 18 procent jämfört med föregående år och den högsta årsincidensen på över tio år. Totalt 80 procent av fallen gällde män, och mer än hälften av alla fall hade anmälts från Stockholms läns landsting. MSM utgjorde 37 procent av gonorrépatienterna, och majoriteten av dem hade smittats i Sverige, medan ungefär hälften av fallen bland heterosexuella gällde smitta utomlands.

Storstadsdominansen blir ännu tydligare om man ser enbart till smittvägen MSM: av 220 fall bland MSM hade 71 procent anmälts från Stockholm.

Venhälsan har flest gonorréfall

Av de 126 gonorréfall som anmäldes bland MSM i Stockholm 2003 stod en enda klinik, Venhälsan på Södersjukhuset, för 107 fall, dvs drygt två tredjedelar av alla fall. Det är dessutom nästan dubbelt så många anmälda fall av gonorré som någon annan klinik i Sverige hade under 2003. Sedan 1982 har Venhälsan bedrivit rådgivning och testning av STI och HIV med MSM som målgrupp. Från kliniken har tidigare rapporterats i Läkartidningen om de senaste årens ökning av STI bland MSM [7].

En studie genomfördes i november 2003 av samtliga 83 fall av gonorré som diagnostiserades och behandlades på

Venhälsan under de tio första månaderna 2003 (till och med 31 oktober). Männerna var 17–61 år gamla, och medianåldern var 30 år. Samtliga hade smittats genom homosexuell kontakt. Tre av fallen gällde män som återkom med en ny gonorréinfektion senare under året.

En sammanställning av informationen från partnerspåringsutredningarna visade att flertalet av fallen, 83 procent (69/83), gällde smitta i Sverige, varav nästan alla i Stockholm, men en man var smittad i Göteborg. Smittlandet var okänt för en man, medan 13 män hade smittats utomlands, de flesta i västeuropeiska storstäder som exempelvis Paris, London och Amsterdam, där det finns etablerade homosexuella delkulturer, eller på Kanarieöarna. Tre män hade smittats i Chile, USA respektive Thailand.

Ökad andel rektala infektioner

Mer än var tredje man, 39 procent, hade rektal gonorréinfektion, en påtaglig ökning jämfört med fem år tidigare då endast 11 procent av Venhälsans gonorréfall gällde rektal infektion, vilket indikerar ett ökat risktagande bland MSM, också i HIV-hänseende. Andelen med uretra- respektive svalginfektion var 40 respektive 45 procent. Totalt 20 män (24 procent) var infekterade i mer än en lokal samtidigt.

Typning av gonokockerna, som gjordes vid kliniskt bakteriologiska laboratoriet på Huddinge Universitetssjukhus, visade att 18 olika serotyper (serovar) förekom i de 83 fallen. I två fall var patienten infekterad med två olika serotyper isolerade från olika lokaler. Två serotyper dominerade med 36 respektive elva isolat. Åtta av 18 serotyper förekom endast en enda gång.

Mer än hälften resistenta mot ciprofloxacin

Under 2003 har en kraftig ökning av resistens mot ciprofloxacin noterats bland Venhälsans gonorréfall. Under 1990-talets andra hälft sågs på Venhälsan endast enstaka fall med ciprofloxacinresistens, medan antalet fall ökade till ett tiotal om året under 2000–2002 samtidigt som en kraftig incidensökning av gonorré sågs (Figur 2). Under senare delen av 2002 och under 2003 skedde en snabb ökning av resistenta isolat. Av de 85 gonokockstammar som isolerades från Venhälsans 83 patienter under 2003 (till och med 31 oktober) var 44 resistenta mot ciprofloxacin (minimum inhibitory concentration, MIC >0,125 mg/l) och ytterligare två uppvisade nedsatt känslighet (MIC 0,03–0,06 mg/l) vid testning (E-test) utförd vid kliniskt bakteriologiska laboratoriet vid Huddinge Universitetssjukhus. I ett av fallen var patienten infekterad med två resistenta stammar av olika serotyp (totalt 46 stammar från 45 patienter). Detta betyder att för 54 procent av Venhälsans gonorrépatienter 2003 var det nödvändigt att behandla med annat antibiotikum än det rekommenderade förstahandspreparatet.

Inhemsk spridning av ciprofloxacinresistens bland MSM

De flesta (27/44) av männen med ciprofloxacinresistent gonorré hade infekterats med en gonokockstam som tillhörde en och samma serotyp (Bropyst). Denna serotyp stod för 61 procent av all ciprofloxacinresistens. Sammanlagt hade 87 procent (39/45) av patienterna med gonokocker som var resistenta mot eller hade nedsatt känslighet för ciprofloxacin smittats i Sverige – endast fem män hade smittats utomlands. Det är alltså tydligt att den snabba resistensökning som setts bland Venhälsans patienter beror på en inhemsk smittspridning som till största delen orsakats av stammar av en enda serotyp (Bropyst). Alla med stammar av denna serotyp hade smittats i Stockholm, förutom en man som smittats i Spanien.

Hög förekomst av resistens har också noterats: 67 procent av isolaten (n=85) hade nedsatt känslighet (MIC 0,25–0,5)

för ampicillin och 66 procent av isolaten (n=50) hade nedsatt känslighet (MIC 0,125–0,25) för cefuroxim. Däremot har alla isolat varit fullt känsliga för azitromycin (n=64; MIC <0,5), cefixim (n=35; MIC <0,06), ceftriaxon (n=85; MIC <0,06) och spektinomycin (n=85; MIC <32), de två förstnämnda är orala preparat medan de sistnämnda ges parenteralt.

Anmärkning: Antalet testade isolat är olika beroende på att laboratoriet i mitten av februari 2003 slutade att göra resistensbestämning mot doxycyklin och i stället började med azitromycin. I juli 2003 upphörde resistensbestämningen mot cefuroxim som ersattes av cefixim.

Ökad ciprofloxacinresistens hos heterosexuella

Den kraftiga ökningen av ciprofloxacinresistens under 2003 sågs inte bara bland män som fått gonorréinfektionen genom sex med män. Även bland heterosexuella har en stor ökning skett. Av alla positiva gonokockodlingar som analyserades 2003 (till och med oktober) på kliniskt bakteriologiska laboratoriet vid Huddinge Universitetssjukhus (n=350) var 39 procent resistenta mot ciprofloxacin. Dessa resistenta stammar utgjordes av 21 olika serotyper, men endast fyra av serotyperna omfattade tio eller fler fall. Den allra vanligaste serotypen var den som dominerade bland Venhålsans patienter, medan de övriga tre dominerande serotyperna föreföll vara vanligast bland heterosexuella kvinnor och män. Flera av de resistenta fallen har diagnostiserats på ungdomsmottagningar i södra Stockholm.

Såväl inhemsk smitta som utlandssmitta, framför allt i Thailand, förekommer, men några inhemska smittkedjor i Stockholm med ciprofloxacinresistenta stammar bland heterosexuella har veterligen inte kunnat verifieras via partnerspårning. Däremot har ett utbrott med ciprofloxacinresistent gonorré under våren och sommaren 2003 rapporterats från Gävleborgs län, omfattande ett 25-tal unga heterosexuellt smittade kvinnor och män i åldrarna 17–26 år, inklusive ett nyfött barn med konjunktivit [8].

Utbyte av stammar för typning mellan de mikrobiologiska laboratorerna på Huddinge Universitetssjukhus och Universitetssjukhuset i Örebro (Nationella referenslaboratoriet för patogena Neisseria) visar att den serotyp som orsakade utbrottet i Gävleborgs län förekommit även i Stockholm med några fall under året. Det rör sig dock inte om samma serotyp som någon av de dominerande ciprofloxacinresistenta stammarna i Stockholm har.

Behandlingsalternativ

Den inhemsk smittspridningen av ciprofloxacinresistenta stammar bland män i Stockholm som har sex med män och unga heterosexuella i Gävleborg visar hur snabbt en sådan stam kan få fäste och spridning i sexuella nätverk. Data från Nationella referenslaboratoriet för patogena Neisseria vid Universitetssjukhuset i Örebro bekräftar också ökningen av ciprofloxacinresistenta gonokockisolat de senaste åren; år 2000 var 28 procent av isolaten som analyserades av laboratoriet resistenta, medan motsvarande andel år 2003 var 52 procent. De cirka 130 isolat per år (ungefär 25 procent av alla diagnostiserade fall i Sverige per år) som analyseras i Örebro kommer dock från laboratorier utanför de tre storstadsregionerna, vars isolat i stor utsträckning härrör från patienter smittade utomlands, bl a i Sydostasien där resistenssituationen är välkänd [9].

Det förändrade resistensläget i Sverige gör att ciprofloxacin har spelat ut sin roll som förstahandspreparat, inte bara för personer eller partner till personer som smittats i Asien. Ingen resistens uppvisades hos isolaten från Venhålsans patienter mot de peroral medlen azitromycin (Azitromax) och cefix-

im (licenspreparat Suprax), eller mot de parenterala medlen spektinomycin (licenspreparat Trobicid) och ceftriaxon, vilka alltså kan komma ifråga. Behandlingseffekten vid svalgonorré är dock otillfredsställande vad gäller spektinomycin [10] och dåligt dokumenterad för azitromycin och cefixim, varför ceftriaxon i stället bör användas. Vid behandling av okomplicerad urogenital gonorré är cefixim eller spektinomycin lämpliga. Azitromycin förordas inte i internationella behandlingsrekommendationer [11] på grund av att engångsdosen 1 gram, som är vanlig vid behandling av klamydia-infektion, har visat sig ha otillräcklig effekt på gonorré och att behandling med 2 gram i engångsdos medför stor risk för gastrointestinala biverkningar [12].

Nedsatt känslighet för cefixim har nyligen rapporterats från bl a USA, och nedsatt känslighet för azitromycin är inte ovanligt i Latinamerika [13, 14]. Resistens mot spektinomycin och ceftriaxon har trots långvarig användning rapporterats endast i enstaka fall från Kina och Stillahavsregionen [15].

Vid val av behandling mot gonorré är det därför alltid viktigt att beakta var patienten eller hans/hennes partner smittats och hur väl behandlingsresultatet kan följas upp [6]. Patienter med gonorré bör i möjligaste mån remitteras till eller handläggas i samråd med en specialist.

Odling och partnerspårning är viktigt

För att motverka smittspridning av resistent gonorré är det en förutsättning att odling och resistensbestämning görs. Direktmikroskopi eller polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) är inte acceptabelt som enda diagnosmetod. Alla gonorrépatienter måste ges återbesöksstid för kontrollprov cirka 10 dagar efter behandling. Vid konstaterad resistens bör alltid två kontrollodlingar göras med en veckas mellanrum, liksom vid svalg- och rektalgonorré som kan vara mer svårbehandlade tillstånd än uretral gonorré. Det är viktigt att adekvat provtagning görs, också från svalg och rektum i förekommande fall – patienten kan vara infekterad med flera olika stammar med olika resistensmönster. Asymtomatisk infektion är inte ovanlig, särskilt vid infektion i rektum och svalg.

Partnerspårning, som vid gonorréinfektion är lagstadgad enligt Smittskyddslagen, måste göras skyndsamt och skall påbörjas i omedelbar anslutning till diagnostillfället. För att fortsatt spårning skall vara möjlig från en infekterad partner får partnerbehandling inte ges före provtagning.

I Sverige finns för närvarande ingen nationell laboratorierapportering av gonokocker som omfattar mikrobiologisk karaktäristik, vilket gör det svårt att följa resistensutvecklingen i landet som helhet. Den ökade inhemsk smittspridningen, resistensutvecklingen och de medföljande behandlingssvårigheterna gör det angeläget att få till stånd en enhetlig nationell typning och resistensbestämning av alla svenska gonokockisolat. En förbättrad epidemiologisk övervakning krävs för att snabbt kunna upptäcka utbrott av resistent gonorré och uppmärksamma sjukvårdspersonal som möter gonorrépatienter. Bättre epidemiologisk övervakning krävs också för att informera andra aktörer inom det STI-preventiva arbetet såväl i Sverige som i EU-samarbetet inom ramen för det nystartade nätverket för STI-övervakning (ESSTI) [16].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Smittskyddsinstitutet. Smittsamma sjukdomar 2002. Årsrapport från avdelningen för epidemiologi, Solna: Smittskyddsinstitutet; 2003.
- Berglund T, Fredlund H, Giesecke J. The epidemiology of the reemergence of gonorrhoea in Sweden. Sex Transm Dis 2001;28:111-4.
- Statens folkhälsoinstitut. Utveckling och insatser. 2002 års uppföljning av den nationella handlingsplanen för STI/hiv-prevention 2000–2005. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2002. Rapport 2002:44.

4. Van der Heyden JH, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A. Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. *European Study Group. Sex Transm Infect* 2000;76:110-6.
5. Fenton KA, Ison C, Johnson AP, Rudd E, Soltani M, Martin I, et al. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 2003;361:1867-9.
6. Berglund T, Unemo M, Olcén P, Giesecke J, Fredlund H. One year of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Sweden: the prevalence study of antibiotic susceptibility shows relation to the geographic area of exposure. *Int J STD AIDS* 2002;13:109-14.
7. Karlsson A, Hejdeman B, Pernetun T, Sandström E. HIV, gonorré, klamydia och syfilis ökar bland män som har sex med män. *Läkartidningen* 2001;98:1793-5.
8. Berglund T, Fredlund H, Hedin G. Inhemsk spridning av ciprofloxacinresistent gonorré bland unga heterosexuella. *EPI-aktuellt* 2003;2(27):2. <http://www.smittskyddsinstytutet.se/SMItemplates/Publications.aspx?id=2926>
9. *Neisseria gonorrhoeae* 2003. Årsrapport avseende serologisk karakterisering (serogrupp och serovar) samt antibiotikakänslighet hos insända svenska *Neisseria gonorrhoeae* stammar. Nationella referenslaboratoriet för patogena *Neisseria*. Örebro: Kliniskt mikrobiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro; 2004.
10. Lindberg M, Ringertz O, Sandström E. Treatment of pharyngeal gonorrhoea due to beta-lactamase-producing gonococci. *Br J Vener Dis* 1982;58:101-4.
11. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/std/treatment/>
12. McLean CA, Wang SA, Hoff GL, Dennis LY, Trees DL, Knapp JS, et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex Transm Dis* 2004;31:73-8.
13. Wang SA, Lee MV, O'Connor N, Iverson CJ, Ohye RG, Whitticar PM, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime – Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37:849-52.
14. Dillon JA, Rubabaza JP, Benzaken AS, Sardinha JC, Li H, Bandeira MG, et al. Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex Transm Dis* 2001;28:521-6.
15. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2001. World Health Organization. *Commun Dis Intell* 2002;26(4):541-5.
16. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI). http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/com/networks/network_essti_en.htm



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The incidence of gonorrhoea has increased in Sweden and is now three times higher than in the middle of the 1990's. A remarkable increase of ciprofloxacin resistant gonorrhoea has been reported in Stockholm and other parts of Sweden during 2003. Among men attending a clinic for homosexual men in Stockholm the ciprofloxacin resistant cases have increased from a low level to over 50% during the last year. Most of the homosexual men are exposed in Stockholm and one serotype is dominant. Also in the county of Gävleborg there has been an outbreak of ciprofloxacin resistant gonorrhoea among young heterosexual men and women. No resistance to cefixime, ceftriaxone and spectinomycin has been noted and these antibiotics are then a better first choice of treatment in a Swedish context.

Torsten Berglund, Betina Colucci, Bernt Lund, Ivar Qvarnström, Eric Sandström

Correspondence: Torsten Berglund, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstytutet, SE-171 82 Solna, Sweden (torsten.berglund@smi.ki.se)

ANNONS