

Diagnostik og behandling af gonoré i København og på Frederiksberg

Signe Wildt, Anne Grethe Danielsen, & Alice Friis-Møller

Resumé

Introduktion: Incidensen af gonoré i Danmark har de seneste fem år vist stigende tendens. Samtidig er behandlingen blevet vanskeligere på grund af en høj *Neisseria gonorrhoeae*-resistens over for penicillin og ciprofloxacin. Formålet med denne undersøgelse var at opgøre diagnostik og behandling af gonoré på Frederiksberg og i store dele af Københavns Kommune samt at afdække et eventuelt udiagnosticeret/ubehandlet smittereservoir.

Materiale og metoder: I en etårig periode blev data indhentet om patienter med gonoré fra Hvidovre Hospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratoriesystem, ved journalgennemgang og fra praktiserende læger via spørgeskemaer.

Resultater: I alt 207 patienter havde gonoré. 48% blev behandlet diagnostisk som anbefalet i Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Data om antibiotisk behandling var tilgængelig for 171 patienter. 87% af patienterne blev behandlet med sufficient antibiotikum. Fjorten patienter inficeret med gonokokker, der var resistente eller med nedsat følsomhed for penicillin og ciprofloxacin, blev alle behandlet på Dermato-venerologisk Afdeling med ceftriaxon.

Diskussion: Flere patienter blev i forhold til tidligere opgørelser, ud over podning fra urethra og cervix, også podet fra rectum og pharynx. Trods flere forskellige behandlingsregimener blev størstedelen af patienterne behandlet med relevant antibiotikum i sufficente doser. Vigtigheden af kontrolpodning efter ciprofloxacinbehandling bør dog indskærpes pga. høj resistensforekomst. Blandt patienter i primærsektoren, der blev undersøgt for gonoréinfektion, fandtes et udiagnosticeret smittereservoir at udgøre mindre end 0,3%.

Forekomsten af gonoré i Danmark har været lav gennem mange år, men den har vist stigende tendens fra 178 i 1996 til 334 i 1999 [1] for at stagnere i 2000 [2]. Behandlingen af gonoré vanskeliggøres af høj penicillinresistens og en stigende resistens over for ciprofloxacin hos gonokokbakterien, *Neisseria gonorrhoeae* (GK). Hyppigheden af penicillinresistente GK i Danmark har i de seneste år været ca. 40% [1]. Penicillin er derfor ikke anbefalet som standardbehandling af gonoré. I stedet har behandling med fluoroquinolonet ciprofloxacin været hyppigt anvendt. Hyppigheden af fluoroquinolonresistente GK er stigende i hele verden. I Danmark er der set en stigning fra 0,3% i 1990 til 27% i 1999, efterfulgt af et fald til 15% i 2000 [2]. Stigningen er fra flere sider forklaret ved en øget import af fluoroquinolonresistente GK fra Asien [3-5]. I Asien er hyppigheden af isolater med resistens eller nedsat følsomhed over for fluoroquinoloner steget op gennem 1990'erne og er nu over 50% i Hongkong, Kina, Korea, Cambodia og Philippi-

nerne [6]. Derfor anbefales ceftriaxon til behandling af gonoré [2, 7]. Der har i Danmark ikke været oplysninger om behandlingssvigt med ceftriaxon, selv om nedsat følsomhed er beskrevet i andre lande [8, 9].

Den øgede hyppighed af gonoré og den stigende antibiotikaresistens hos GK stiller større krav til både diagnostik og behandling af gonoré. Vi har derfor på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA), Hvidovre Hospital, opgjort diagnostik og behandling af gonoré i Københavns og Frederiksberg Kommuner (Rigshospitalet undtaget). Formålet har været dels at undersøge, om der er overensstemmelse mellem de diagnostiske og behandlingsmæssige tiltag vurderet ud fra Sundhedsstyrelsens vejledende retningslinjer [7], dels at belyse om den stigende antibiotikaresistens vanskeliggør sufficient behandling af gonoré og at afklare størrelsen af et eventuelt udiagnosticeret/ubehandlet smittereservoir.

Materiale og metoder

På KMA, Hvidovre Hospital, udføres mikrobiologiske undersøgelser for H:S-hospitalerne Hvidovre, Frederiksberg, Amager og Bispebjerg samt for alle praktiserende læger og speciallæger i Københavns og Frederiksberg Kommuner.

Patienter, der var blevet undersøgt for gonoré i perioden 1.5.1999-30.4.2000 blev fundet via KMA's laboratoriesystem ADBact. Fra ADBact blev følgende oplysninger registreret: antal patienter med dyrkningsverificeret gonoré, patienternes køn, alder, podningslokalisationer, antal podninger pr. patient, kontrolpodning, GK-isolatets resistensmønster (bestemt som *minimal inhibitory concentration* [MIC] i mg/l for penicillin, ciprofloxacin og ceftriaxon) og prøverekvirent. Via journalgennemgang og anonymiseret spørgeskema til relevante alment praktiserende læger blev der indhentet oplysninger om antibiotisk behandling før og efter resistenssvar, smitteopsporende arbejde og geografisk placering af smitekilden.

Prøvebehandling

Podninger fra urethra, rectum, pharynx og hos kvinderne fra cervix til undersøgelse for GK blev dyrket, identificeret og resistensbestemt ifølge KMA, Hvidovre Hospitals instruks.

Resistensbestemmelse

Resistensbestemmelse over for penicillin, ciprofloxacin og ceftriaxon blev foretaget som MIC med E-test (AB Biodisk, Solna, Sverige). Følsomheden blev vurderet med samme breakpoints som på Statens Serum Institut (SSI) (Tabel 1).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Antibiotikafølsomhed i % hos 207 *N. gonorrhoeae*-isolater.

Antibiotika i mg/l	DVBBH*	Almen praksis	Andre H:S-afdelinger	I alt
Penicillin				
S ≤0,125	51	39	40	45
I 0,19-0,75	10	22	20	16
R ≥1	39	39	40	39
Ciproxin				
S ≤0,032	73	70	20	70
I 0,047-0,75	10	8	40	10
R ≥1	17	22	40	20
Ceftriaxon				
S ≤0,064	100	100	100	100

*) Dermato-venerologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital.
S = følsom; I = nedsat følsom; R = resistent.

Resultater

I perioden 1.5.1999-30.4.2000 identificeredes 207 GK-isolater hos 202 patienter. Fem patienter var i perioden blevet inficeret med gonoré to gange, og indgår i opgørelsen to gange, da behandlingssvigt næppe var sandsynligt; tre af patienterne havde dyrkningsnegative kontrolpodninger efter første episode. To af patienterne havde seks måneder mellem de to episoder, den ene var inficeret med GK-isolater med vekslende resistensmønstre.

Otteoghalvfems (47%) af patienterne var set på Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital (DVBBH), fem (3%) var set på »andre hospitalsafsnit« (skadestue, gynækologisk og organkirurgisk afdeling), og 104 (50%) var set i almen praksis af i alt 89 forskellige læger. Journaldata blev indhentet fra i alt 171 patienter (83%). Fra DVBBH og »andre hospitalsafsnit« blev der indhentet data for hhv. 92% og 100% af patienterne. Fra praksis meldte 70 læger tilbage om 81 patienter, dvs. at der var en svarprocent på 79%. Da fem af de returnerede spørgeskemaer var uden oplysninger, blev der i alt indhentet journaldata på 76 patienter (73%) fra almen praksis.

Demografiske data, podningsmønster og andel af hhv. positive podninger og negative kontrolpodninger er vist i Tabel 2. Optimal podning, dvs. fra både urethra, pharynx, rectum og evt. cervix (Sundhedsstyrelsens retningslinjer [7]), blev

primært udført hos patienterne fra DVBBH, 88 patienter (90%), versus seks patienter (6%) fra almen praksis ($p > 0,0001$). I alt blev 95% af patienterne podet fra urethra, hvoraf 93% fik isoleret GK. 8% var gonorépositive fra mere end en podningslokalisation.

I alt 106 patienter (51%) blev podet fra pharynx, hvoraf ni (8%) fik isoleret GK. Fire af disse havde negative dyrkninger fra urethra. Nioghalvfems patienter (48%) blev podet fra rectum, hvoraf 16 (16%) fik isoleret GK. Ni af disse havde negative dyrkninger fra urethra. Hos 75% af kvinderne kunne der isoleres GK fra cervixpodninger. Af de i alt 13 patienter (6%) med negative urethrapodninger, hvor gonorédiagnosen blev stillet ved isolering af GK fra rectum eller fauces alene, var ti patienter fra DVBBH. Dette svarer til 0,3% af alle undersøgte på DVBBH, idet der i alt i perioden blev analyseret prøver for gonoré fra 3.193 patienter med gennemsnitlig 3,5 podninger/patient. I samme periode blev der i almen praksis undersøgt 5.555 patienter med gennemsnitlig 1,4 podning/patient.

På DVBBH var andelen af patienter, der var positive for gonoré, 3,1% mod 1,8% i almen praksis ($p < 0,0001$).

Resistensen på de 207 GK-isolater fremgår af Tabel 1. Fjorten isolater (7%) var både nedsat følsomme og resistente over for penicillin og ciprofloxacin. Seks af disse isolater stammede fra patienter fra DVBBH, otte stammede fra patienter fra almen praksis, der alle blev henvist til behandling på DVBBH.

Der blev udført smitteopsporende arbejde hos 46% af patienterne, med samme vægtning i almen praksis som på DVBBH. 15% af patienterne var blevet smittet i udlandet, af disse havde 33% erhvervet smitten i Thailand.

Antibiotisk behandling fremgår af Tabel 3. Alle patienter på DVBBH blev behandlet med ceftriaxon. I forbindelse med podningen blev der på afdelingen foretaget direkte mikroskopisk af cervikal- og uretralsekret. Ved forekomst af intracellulære diplokokker, blev patienten straks behandlet med ceftriaxon 250 mg. i.m. som engangsdosis. Ved manglende tilstedeværelse af diplokokker blev behandling afventet til dyrkning og resistenssvar forelå. I almen praksis og »andre hospitalsafsnit« blev der benyttet flere forskellige behandlingsregi-

Tabel 2. 207 patienter med gonoré. Køn, alder og podningsmønster.

	DVBBH*	Almen praksis	Andre H:S-afdelinger	I alt
Antal patienter				
mænd	83 (85%)	97 (93%)	2	182 (88%)
kvinder	15 (15%)	7 (7%)	3	25 (12%)
Alder median, år				
mænd	34,2 (62-19)	30,5 (54-20)	32,5 (37-28)	32,4 (62-19)
kvinder	32,4 (46-15)	28,9 (46-17)	41,3 (50-31)	31,0 (50-15)
Positive podninger/antal podninger				
urethra	87/97 (90%)	92/96 (96%)	4/4 (100%)	183/197 (93%)
rectum	11/87 (13%)	5/12 (45%)	0	16/99 (16%)
pharynx	6/92 (7%)	3/13 (23%)	0/1 (0%)	9/106 (8%)
cervix	10/15 (67%)	5/6 (83%)	3/3 (100%)	18/24 (75%)
Patienter med dyrkningsnegativ kontrolpodning				
	80 (82%)	61 (59%)	0	144 (70%)

*) Dermato-venerologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 3. Antibiotisk behandling af 171 patienter før og efter dyrkning og resistenssvar. Halvfems fra DVBBH*, fem fra »andre afdelinger« og 76 fra almen praksis.

	DVBBH*		Almen praksis		Andre H:S-afdelinger	
	før	efter	før	efter	før	efter
Ceftriaxon	71	19		4		1
Makrolid			25		1	
Ciprofloxacin			10	27		
Penicillin ± probenecid			13	10	2	2
Sulfametizol					1	
Ampicillin + metronidazol					1	
Tetracyklin			1			

*) Dermato-venereologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital.

mener. Atten forskellige behandlinger er beskrevet, varierende i stoftype, dosis og behandlingsvarighed. Både penicillin og ciprofloxacin blev givet med gennemgående større døgndosis og længere varighed end anbefalet [7, 10]. Fireogtyve patienter (30%) fik kun primærbehandling, iværksat før dyrkning og resistenssvar forelå, enten i form af ciprofloxacin eller penicillin ± probenecid (18 patienter), eller i form af makrolid- og tetracyklinpræparater (seks patienter). Syvoghalvtreds patienter (70%) enten afventede behandling til dyrkning og resistenssvar forelå, fik foruden primærbehandling yderligere antibiotikum, når dyrkning og resistenssvar forelå, eller blev henvist til behandling på DVBBH.

Fra almen praksis og »andre hospitalsafsnit« blev der henvist 13 patienter til behandling på DVBBH. Henvisningsårsag til DVBBH var primært GK-isolatets resistensmønster. Tre henvisninger skyldtes, at medicinen var for dyr for patienterne.

Diskussion

I denne opgørelse af diagnostik og behandling af gonoré i Københavns og Frederiksberg Kommuner fandt vi en mand/kvinde-ratio på 7/3 og en gennemsnitsalder for mænd på 32 år og for kvinder på 31 år, dette er uændret fra tidligere opgørelser [1, 2]. Gonoré diagnosticeres hos begge køn primært ved podning fra urethra, idet 93% var inficeret her. På DVBBH blev signifikant flere patienter også podet fra rectum og pharynx, men positivraten var forholdsvis lav. Dette er i modsætning til i almen praksis, hvor få blev rektal- og svælgpodet, men positivraten var høj – formentlig som udtryk for, at kun patienter, hvor man klinisk havde stor mistanke om infektion, blev podet herfra. I alt blev ca. halvdelen af patienterne podet fra rectum og pharynx, og stort set alle kvinder blev podet fra cervix. SSI oplyser i deres opgørelse om gonoré i Danmark i 2000, at andelen af mænd, der havde fået foretaget rektal- og svælgpodning, var hhv. 13% og 14% [2]. Det svarer til denne undersøgelses resultater fra almen praksis, men

ikke fra DVBBH. Forskellen mellem resultaterne kan delvis skyldes, at KMA, Hvidovre Hospital, tidligere ikke anmeldte negative podningslokalisationer til SSI via det landsdækkende laboratorieovervågningsystem. Dette er korrigeret.

Som tidligere anført [1, 2] vil en del patienter med asymptomatiske GK-infektioner ved manglende podning fra svælg og rectum ikke få diagnosticeret gonoré, og de vil dermed udgøre et skjult smittereservoir. Dette er i vores opgørelse at finde i primærsektoren, hvor der kun blev foretaget 1,4 podning/patient. Under forudsætning af at de to patientpopulationer fra DVBBH og almen praksis har samme hyppighed af isoleret gonoréinfektion i rectum og pharynx (0,3%), kan et udiagnosticeret smittereservoir beregnes til at være på 17 patienter.

Imidlertid fandt vi en signifikant større hyppighed af patienter med gonoré på DVBBH end fra almen praksis, formentlig som udtryk for at DVBBH er en specialafdeling med selekterede patienter. Derfor skønnes det reelle udiagnosticerede smittereservoir at være lavere end det beregnede.

Kontrolpodning efter endt behandling er vigtig, især ved antibiotisk behandling med andet end ceftriaxon, dette blev udført hos 70%. Trods ihærdig indsats fra behandlers side, vil andelen af kontrolpodede patienter næppe blive 100%, idet flere patienter ikke vil møde op til kontrol, såfremt de føler sig velbehandlede/raske.

De besvarede spørgeskemaer fra de praktiserende læger var anonymiserede, hvorfor den enkelte patients smittede og behandling ikke kunne sammenholdes med GK-isolatets resistensmønster. Imidlertid var resistensen over for penicillin og flouroquinolon uforandret fra tidligere opgørelser [1, 2]. Hos 7% af patienterne var isolaterne kun fuldt følsomme for ceftriaxon. Patienterne blev enten diagnosticeret og behandlet på DVBBH eller diagnosticeret i almen praksis og viderehenvist til DVBBH til opfølgende behandling. Således er alle patienter med resistente GK-isolater blevet sufficent behandlet med ceftriaxon.

Hos størstedelen af patienterne blev behandling initieret før podningssvar forelå, enten pga. mikroskopisk observerede intracellulære diplokokker eller på klinisk mistanke om infektion.

På DVBBH blev alle patienter behandlet sufficent med ceftriaxon. Kun fire patienter havde i almen praksis fået ceftriaxon i.m., formentlig på grund af dyre og uhensigtsmæssige pakningsstørrelser [11].

Femogtyve patienter fra almen praksis blev initialt behandlet med et makrolidpræparat, dette angiveligt på mistanke om chlamydiainfektion.

Fra almen praksis og »andre hospitalsafsnit« blev der »dokumenteret« sufficent antibiotisk behandling hos 70% af patienterne, idet de enten afventede behandling til dyrkning og resistenssvar forelå, foruden primærbehandling fik yderligere antibiotikum, når dyrkning og resistenssvar forelå, eller blev henvist til behandling på DVBBH. Imidlertid må denne andel

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

være meget større, idet de patienter, der kun fik primærbehandling (30%), formentlig blev behandlet med sufficient antibiotika initialt, hvorfor der ikke har været grund til yderligere tiltag. Hos seks patienter, hvor behandling blev udført med et makrolid- eller tetracyklinpræparat, er muligheden for insuffi- cient behandling dog til stede.

Den antibiotiske behandling af gonoré synes ud fra denne opgørelse at være præget af GK's antibiotikaresistens med behov for flere konsultationer og gentagne behandlinger. Trods dette blev minimum 87% af patienterne fulgt, til de havde fået relevant antibiotisk behandling, og en insuffi- cient antibiotisk behandling som medvirkende årsag til den stigende gonoréin- cidens kan ikke vurderes.

I denne opgørelse vises, at gonoré i almen praksis og på »andre hospitalsafsnit« er en sjælden sygdom, idet hver enkelte praktiserende læge og hospitalsafdeling ikke har mere end 0-2 patienter årligt med gonoré. Den manglende rutine og den ringe sandsynlighed for at møde en patient med gonoré, afspejler nok de i denne undersøgelse registrerede forskelle i diagnostik og behandling mellem almen praksis, »andre ho- spitalsafsnit« og DVBBH, hvor antallet af patienter årligt er stort, og håndteringen af disse er systematiseret.

Som tidligere pointeret via SSI, må vigtigheden af podnin- ger fra andre lokaliseringer end urethra indskærpes, således at et udiagnosticeret smittereservoir med gonoréinfektion i rec- tum og fauces begrænses.

Primærbehandling på en ikkespecialiseret afdeling kan ved mistanke om gonoré fortsat være peroral ciprofloxacin, da det er brugervenligt, og der er fuld følsomhed for dette præparat

hos cirka 70% af GK-isolaterne. Vigtigheden af kontrolpod- ning bør dog indskærpes ved ciprofloxacinbehandling.

Korrespondance: *Signe Wildt*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445, H:S Hvidovre Hospital. E-mail: siw@dadlnet.dk

Antaget den 5. marts 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445, og H:S Bispebjerg Hospital, Dermato-venerologisk Afdeling.

Litteratur

- Hoffmann S, Lind I, Duus J et al. Gonoré 1999. Statens Serum Institut. EPI-NYT 2000;nr. 25.
- Hoffmann S, Smith E. Gonoré 2000. Statens Serum Institut. EPI-NYT 2001; nr. 41.
- Lind I. Fluorquinolon-resistente gonokokker. Statens Serum Institut. EPI-NYT 1996;nr. 5.
- Tayal SC, Sankar KN, Pattman RS et al. Neisseria gonorrhoeae in Newcastle upon Tyne 1995-1997: increase in ciprofloxacin resistance. Int J STD AIDS 1999;10:290-3.
- Ivens D, Martin I, Ison C. Neisseria gonorrhoeae in a London sexually trans- mitted infection clinic not fully sensitive to quinolones: are isolates imported and how effective is ciprofloxacin as a first-line therapy? Int J STD AIDS 2000;11:774-6.
- Ison CA, Dillon JR, Tapsall JW. The epidemiology of global antibiotic re- sistance among Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus ducreyi. Lancet 1998;351(suppl 3):8-11.
- Vejledning for diagnose og behandling af seksuelt overførbare sygdomme. Kø- benhavn: Sundhedsstyrelsen, 1999.
- Van de Laar MJW, van Duenhoven YTHP, Dessens M et al. Surveillance of antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae in the Netherlands, 1977-95. Genitourin Med 1997;73:510-7.
- Rahman M, Alam A, Nessa K et al. Treatment failure with the use of cipro- floxacin for Gonorrhea correlates with the prevalence of fluoroquinolone-resi- stant Neisseria gonorrhoeae strains in Bangladesh. Clin Infect Dis 2001;32: 884-8.
- Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP et al. Lægeforeningens Medicinfor- tegnelse 2001/2002. København: Lægeforeningens forlag, 2001:846-7.
- Pedersen C, Bjerrum L, Friis H et al. Lægemiddelkataloget 2001. Køben- havn: Dansk Lægemiddel Information, 2001:96.

Laparoskopisk ultralydassisteret operation af benign miltcyste

Henrik Loft Jakobsen, Peter Vilmann & Bo Jacobsen

Minimalt invasive teknikker vinder i tiltagende grad indpas i kirurgisk gastroenterologi. I takt med dette er der udviklet nye billedmetoder, med hvilke det er muligt at foretage en mere nuanceret behandling. Meddelelser om minimalt invasive kirurgiske teknikker ved miltbevarende kirurgi er tiltagende [1-3]. Her beskrives en laparoskopisk fenestration af en be- nign miltcyste, hvor laparoskopisk ultralydskanning (LUS) var en vigtig forudsætning for indgrebet.

Sygehistorie

Patienten var en 36-årig kvinde med tre års anamnese med in- termmitterende smerter i venstre side af thorax uden kendt traume. Ved CT blev der påvist en 11 cm i diameter stor en-

kamret cyste i milten omgivet af en 5-8 mm bræmme af nor- malt miltvæv. Ved ultralydvejledt aspiration af cysten blev der to gange udtømt 900 ml klar cystevæske. En cytologisk under- søgelse viste ingen malignitet. På grund af cystecidiv blev der foretaget laparoskopi med fenestration af cysten og dan- nelse af et 10×15 cm vindue i cystevæggen ved resektion. Resultatet af en histologisk undersøgelse var foreneligt med en kongenit cyste.

Efterfølgende fik patienten atter symptomer. Der blev på- vist et nyt cystecidiv, hvorfor fornyet laparoskopi blev fore- taget, under hvilken cysten ikke kunne påvises. Indgrebet blev derfor assisteret af LUS, der afslørede, at cysten var dæk- ket af en 8-20 mm miltvævsbræmme (**Fig. 1**). På det tyndeste