

Klamydia og lymphogranuloma venereum

Andreas Brandt Gormsen¹, Jon Erik Fraes Diernæs², Steen Hoffmann³ & Uffe Koppelhus¹

Formålet med denne artikel er give et overblik over den nyeste viden og opdaterede retningslinjer om klamydia og lymphogranuloma venereum (LGV).

Klamydia og LGV skyldes infektion med forskellige subtyper af *Chlamydia trachomatis*. De er begge seksuelt overførbare infektioner (SOI), som forekommer med stigende tendens i Danmark og derfor bør tildeles øget opmærksomhed. I denne artikel opsummeres aktuelle epidemiologiske data og de gældende retningslinjer for undersøgelse og behandling.

EPIDEMIOLOGI

Klamydia er den hyppigst forekommende bakterielle SOI på verdensplan. WHO estimerede i 2012, at der forekom 131 mio. nye tilfælde af klamydia årligt [1]. I Danmark har det laboratorieverificerede antal været stigende fra ca. 14.000 i 1994 over ca. 26.000 i 2010 til ca. 34.000 i 2016. Stigningen i incidensen skyldes kun delvist et øget antal undersøgte, idet positivraten blandt de undersøgte også steg fra ca. 11% i 2010 til knap 13% i 2016 [2]. Klamydia har aldrig været klinisk meldepligtig i Danmark, men laboratiemeldepligtig siden 1994 [3]. Fra og med 2015 er opgørelsen af klamydiatilfælde sket via udtræk fra Den Danske Mikrobiologidatabase (MiBa) [4]. Anvendelse af MiBa muliggør individbaseret overvågning og derved en mere korrekt vurdering af antal tilfælde, idet gentagne posi-

tive prøver inden for samme sygdomsforløb kan frasorteres.

Det estimeres, at op til 10% af de seksuelt aktive unge er smittede [5]. Størstedelen af de smittede personer er asymptomatiske og udgør potentielt et stort smittereservoir. I Danmark undersøges der langt færre mænd end kvinder for klamydia (**Figur 1**), men mænd har de største positivrate i alle aldersgrupper. Langt de fleste tilfælde forekommer blandt de 15-29-årige: 81% hos mænd og 88% hos kvinder.

Undersøgelingsaktiviteten udviser også betydelige regionale forskelle, med den højeste prøvetagningsaktivitet i København by (**Figur 2**). Et nyligt publiceret dansk registerstudie [6] har vist øget risiko for komplikationer ved positiv test herunder underlivsinfektion

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Klamydia er den hyppigste bakterielle seksuelt overførbare infektion.
- ▶ Både incidensen af klamydia, inkl. lymphogranuloma venereum, og andelen af positive prøver stiger. Især mænd undersøges ikke nok.
- ▶ Alle seksuelt aktive unge bør tilbydes test for seksuelt overførte infektioner med øget fokus på unge mænd og smitteopsporing.



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Dermato-venerologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Hudafdeling I, Dermato-venerologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe, Statens Serum Institut

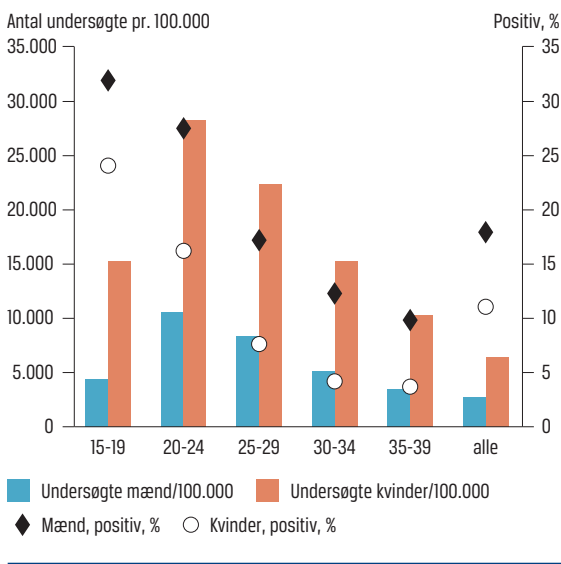
Ugeskr Læger
2018;180:V01180040

(hazard ratio (HR) = 1:1,5) og ektopisk graviditet (HR = 1:1,3).

LGV er langt sjældnere end klamydia. I Danmark var der i perioden 2005-2015 i alt 135 nye tilfælde af

LGV, heraf 113 hos mænd [7]. I 2016 var der 42 tilfælde hos mænd og to hos kvinder [2]. Disse tal må betragtes som minimumstal, da LGV ikke er underlagt systematisk overvågning. I andre europæiske lande, bl.a. Holland, Tyskland og Spanien, har der været en næsten epidemisk forekomst af LGV blandt mænd, som har sex med mænd (MSM), i de seneste 10-20 år [8].

FIGUR 1
Antal undersøgte samt positiviteter for klamydia i Danmark i 2016 fordelt på alder [2]. Baseret på data rapporteret af de diagnosticerende laboratorer til Den Danske Mikrobiologidatabase.



PATOGENESE

C. trachomatis er en obligat intracellulær bakterie, som kan overleve i symbiose med forskellige værter fra mennesker til amøber [9]. Det synes hovedsageligt at være det cellulære immunrespons, som har betydning for udvikling af sygdom og kontrol af infektionen. Der opnås derfor ikke nævneværdig immunitet efter overstået infektion. Det betydelige fald i incidens med stigende alder må antages især at skyldes ændret seksualadfærd.

De forskellige serotyper manifesterer sig klinisk i forskellige lokalisationer (Tabel 1). Klamydia skyldes infektion med *C. trachomatis*-serotype D-K. Ved klamydia ses infektion af epitelcellerne i urethra, cervix, rectum og sjældnere svælg. Smitten sker praktisk taget udelukkende ved ubeskyttet sex. Også øjnene kan inficeres, dels ved direkte inokulation i forbindelse med seksuel aktivitet, dels hos nyfødte som følge af smitte fra moderen i fødselskanalen. LGV skyldes infektion med *C. trachomatis*-serotype L1-L3. Disse er mere invasive subtyper af *C. trachomatis* og inficerer det dybereliggende væv samt lymfeknuder. LGV ses også udelukkende som SOI.

KLINISKE FUND

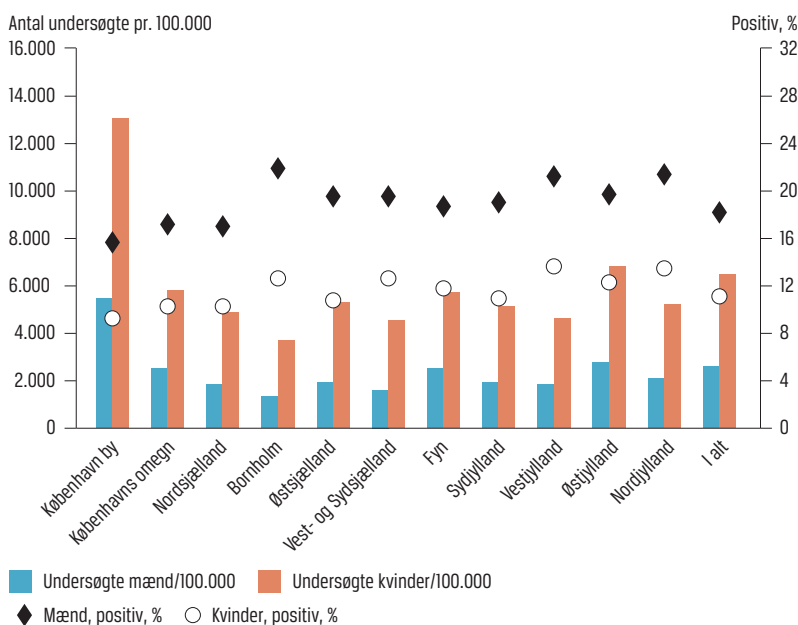
Klamydia hos kvinder er oftest lokaliseret til cervix. 85% af tilfældene er uden subjektive symptomer og uden objektive kliniske fund. En subklinisk inflammation med risiko for komplikationer kan dog ikke udelukkes i disse tilfælde. Symptomerne kan være meget uspecifikke, f.eks. postcoital og/eller intermenstruel blødning eller ændring i udflåd. Eventuelle objektive fund korrelerer ikke nødvendigvis med de eventuelle subjektive symptomer. Klassiske tegn på cervicitis kan dog være til stede i form af rødme, ektopisk slimhinde, mukopurulent udflåd fra orificium og øget blødnings-tendens ved prøvetagning. Ca. 25% af kvinderne med cervicitis har samtidigt urethritis og kan være generet af dysuri, hvilket kan føre til, at tilstanden fejldiagnosticeres som urinvejsinfektion.

Ved en ubehandlet cervicitis øges risikoen for ascenderende infektion og udvikling af underlivsbetændelse.

Symptomerne ved urethritis debuterer 5-10 dage efter smitte med et vandigt til tyktflydende klart udflåd, der nogle gange kun er synligt efter »malkning« af urethra. Der kan forekomme svie og forværring ved vandladning. Hos mænd er der ikke påvist sammenhæng mellem *C. trachomatis* og infertilitet [11-13]. Der er

FIGUR 2

Antal undersøgte og positiviteter for klamydia i Danmark i 2016 fordelt på landsdele [2]. Baseret på data rapporteret af de diagnosticerende laboratorer til Den Danske Mikrobiologidatabase.



mistanke om, at *C. trachomatis* kan forårsage prostatitis. Ca. 1% af alle patienterne med klamydiauretritis udvikler arthritis, hvoraf en tredjedel udvikler reaktiv arthritis-triade [14]. *C. trachomatis* kan forårsage asymptomatisk svælginfektion. Dette fører yderst sjældent til symptomatisk faryngitis, men kan muligvis udgøre et smittereservoir.

LGV forårsages af *C. trachomatis*-serotype L1-L3 og forekommer hovedsageligt hos MSM, der har hyppig ubeskyttet analsex, og det drejer sig ofte om hiv-positive MSM [15, 16]. LGV har tre sygdomsstadier med karakteristiske kliniske fund og symptomer. De tre sygdomsstadier er anført i **Tabel 2**. Det sekundære stadium kan forveksles med inflammatorisk tarmsygdom, rektal absces og granuloma inguinale [14-16]. Risikoadfærd bør altid medføre undersøgelse for rektal *C. trachomatis*-infektion [16, 18, 19]. Ved påvist rektal *C. trachomatis* kan supplerende undersøgelse for LGV udføres med det oprindelige prøvemateriale.

ANBEFALEDE DIAGNOSTISKE UNDERSØGELSER

I Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2015 [20] angives følgende indikationer for test for klamydia: 1) kendt klamydiaeksposition (f.eks. som led i smitteopsporing), 2) symptomer, som giver mistanke om klamydiainfektion, især hos yngre personer, 3) anden påvist seksuel overførbar infektion, uanset alder, 4) individuel vurdering ved opfølgning hos patienter med flere tidligere klamydiatilfælde, da reinfektion er meget hyppig, 5) hyppig skift af seksualpartnere og usikker sex med partnere uden kendt klamydiastatus og 6) provokeret abort eller hysterosalpingografi og oplægning af spiral, altid hos kvinder ≤ 26 år, kan overvejes hos kvinder > 26 år.

Seksuelt aktive, asymptomatiske mænd uden risikoadfærd kan aflevere en prøve førstladt urin, dvs. den første del af strålen. Patienten bør ikke have ladt vandet i de forudgående to timer. 10-15 ml urin opsamles uden forudgående afvaskning. Der kan også udføres uretralpodninger, som bør foretages ved rotation af en podedind 3-4 cm oppe i urethra [17].

Hos MSM anbefales yderligere rectum- (2-3 cm inde) og svælgpodninger (som skal være fra begge tonsiller).

Seksuelt aktive, asymptomatiske kvinder uden risikoadfærd kan podes fra vagina, enten i fornix posterior af lægen eller ved selvudført vaginalpodning efter instruks. Symptomatiske kvinder bør podes både fra cervix og urethra/førstladte urin.

Følgende anses for at være risikoadfærd og derved for at give øget risiko for smitte med SOI: 1) seksuelt samkvem mellem mænd, 2) intravenøst stofmisbrug, 3) købesex, 4) sex med udlændinge fra områder med høj forekomst af SOI og 5) at være fast partner til en person med risikoadfærd [18].

TABEL 1

Chlamydia trachomatis: serotypfordeling og kliniske manifestationer. Modificeret efter [10].

Serotyper	Sygdom	Smittevej	Klinisk manifestation	Komplikationer
A, B, Ba, C	Trakom ^a	Hånd-øje: <i>Musca sorbens</i> ^b	Konjunktivitis	Konjunktival og korneal ardannelse, blindhed
D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, Ja, K	Okulo-genital sygdom	Seksuelt og perinatal	Cervicitis, uretritis, neonatal konjunktivitis, neonatal pneumoni	Endometritis, underlivsbetændelse, tubal faktorinfertilitet, ektopisk graviditet
L1, L2, L3	Lymphogranuloma venereum	Seksuelt	Proktitis med invasion af submucosa og lymfeknuder	Nekrotiserende granulomer, fibrosedannelse, strikturdannelse

a) Aldrig set i Danmark, udbredt i ulande.

b) Særlig øjesøgende flueart.

TABEL 2

De tre kliniske stadier af lymphogranuloma venereum.

Stadium	Sygdomsbeskrivelse
I	3-30 dage efter smitte ses lille smertefri papel på smittede: oralt/anogenitalt
II	Almen sygdomsfølelse med influenzalignende symptomer og subfebrilia, som kan ledsages af det anogenitorektale syndrom med hæmoragisk proktitis [17] og det ingvinale syndrom med kraftig hævelse af den ensidigt drænerende lymfeknude i lysken: bubo
III	Kronisk inflammatoriske forandringer med arvævdsdannelse og resulterende i lymfatisk obstruktion, som kan forårsage fistler, strikturer og genital elephantiasis [14, 16]

Standardscreening for klamydia udføres ved molekylærbiologisk diagnostik som dobbeltundersøgelse for *C. trachomatis* og gonokokker. Resistensbestemmelse af *C. trachomatis* kræver celledyrkning og er besværlig, det udføres derfor kun på ganske få laboratorier og ikke i Danmark.

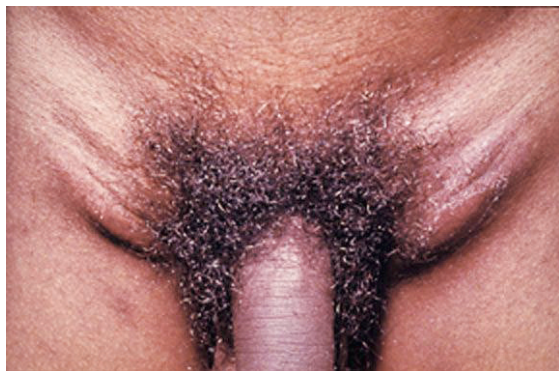
Der findes talrige muligheder for via internettet at indsende selvtagne prøver til *C. trachomatis*-diagnostik eller for at købe diagnostiske sæt, så man selv kan undersøge en selvtagen prøve for *C. trachomatis*. Hjemmeprøvetagning, dvs. prøver taget af patienten selv (urinprøve fra mænd og vaginalpodning fra kvinder), er fuldt acceptabel, hvis prøven undersøges med en kvalitetssikret metode.

Derimod er der grund til at advare mod hjemmetestning, som foregår helt uden kvalitetskontrol, og endda i nogle tilfælde giver mulighed for køb af antibiotika via internettet.

BEHANDLING

Behandling af klamydia kan iværksættes, når der ved mikrobiologisk undersøgelse er påvist *C. trachomatis*, eller hvis det skønnes, at anamnese og de kliniske fund er overbevisende.

Bubodannelse ved lymphogranuloma venereum er hos ca. to tredjedele af patienterne unilateralt, men hos en tredjedel af tilfældene ses bilateral affektion. (Fra <http://cnx.org/content/m14883/latest/>, CC BY 2.0).



Behandlingsprincipperne fremgår af Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2015 [18]:

- ▶ Azithromycin og doxycyclin har omtrent ens effekt og giver få bivirkninger.
- ▶ Azithromycinresistens er sjælden.
- ▶ Startes behandling inden prøvesvar eller på grundlag af mikroskopisk fund af nongonoroisk urethritis/cervicitis, bør der behandles med doxycyclin med henblik på at mindske udvikling af azithromycinresistens blandt *Mycoplasma genitalium*.
- ▶ Ved påvisning af rektal klamydia påbegyndes behandling med doxycyclin, inden svar på undersøgelse for LGV foreligger.

Ukompliceret infektion

- ▶ Azithromycin tbl. 1 g som engangsdosis.
- ▶ Doxycyclin tbl. 100 mg × 2 i 7 dage (ved makrolidallergi).
- ▶ Rektal klamydia: doxycyclin tbl. 100 mg × 2 i 7 dage.

Kompliceret infektion (epididymitis eller underlivsbetændelse):

- ▶ Doxycyclin 100 mg × 2 i 14 dage.
- ▶ Ved underlivsbetændelse evt. kombineret med tabl. metronidazol 500 mg × 2.

Behandling under graviditet:

- ▶ Tabl. azithromycin 1 g som engangsdosis.
- ▶ Alternativt tabl. amoxicillin tbl. 500 mg × 3 i 7 dage.
- ▶ Tetracycliner er kontraindiceret under graviditet.

Behandlede klamydiapositive patienter tilbydes ikke behandlingskontrol som standard. Hvis der tages kontrolprøve, bør det ikke gøres, før fire uger efter at behandlingen er afsluttet, idet molekylærbioologiske test af materiale fra slimhinden kan forblive positive, selv mange uger efter at bakterierne er døde.

Ved fund af *C. trachomatis* i rectum hos mænd bør man påbegynde behandling med doxycyclin på mistanke om LGV, allerede inden en specifik undersøgelse for LGV er fuldført.

Ved påvist LGV er behandlingen doxycyclin 100 mg × 2 i 21 dage samt udsugning af evt. bylder [20]. Engangsdosis azithromycin er utilstrækkelig [7, 19], men azithromycin 1 g ugentligt i tre uger kan anvendes i stedet for doxycyclin.

Patienten skal opfordres til seksuel afholdenhed, til infektionen er behandlet (en uge efter enkeltdosis-azithromycin eller efter syv dages doxycyclinbehandling), samt indtil seksualpartner(e) er undersøgt og eventuelt behandlet. Dog kan det anføres, at kondom som hovedregel beskytter mod klamydia.

ANMELDESESPPLIGT

Klamydia er ikke klinisk meldepligtig i Danmark, men laboratoriemeldepligtig (se afsnit om epidemiologi).

DISKUSSION

Incidens af både klamydia og LGV er i stigning, for sidstnævntes vedkommende især gennem de seneste år. Mænd udgør ca. 40% af dem, der får påvist klamydia. Mænd har en betydeligt lavere undersøgelsesrate og højere positivprocent end kvinder. Mulighed for undersøgelse af urin har ikke i tilstrækkelig grad øget antallet af undersøgte mænd. Seksuelt aktive yngre mænd og kvinder samt alle med risikoadfærd bør tilbydes undersøgelse på vid indikation. Der bør tages prøver fra alle potentielle infektionsfoci, hos MSM ikke mindst rectum. Påvisning af *C. trachomatis* i rectum hos mænd skal altid føre til supplerende undersøgelse for LGV.

Den største sundhedsrisiko ved klamydia er underlivsbetændelse med sequelae i form af infertilitet, som for den enkelte, der rammes, kan være en stor personlig ulykke. Ubehandlet LGV kan medføre store lidelser og eventuelt en række belastende undersøgelser og ukorrekte behandlinger som beskrevet i [22].

Oplysning, herunder kampagner, hvor man opfordrer til anvendelse af kondom ved seksuel kontakt med en partner med ukendt SOI-status og til at lade sig teste ved risiko for smitte er fortsat vigtige og påkrævede for at imødegå yderligere stigning i incidensen af klamydia og LGV såvel som i andre SOI.

KORRESPONDANCE: Uffe Koppelhus. E-mail: uffekopp@rm.dk

ANTAGET: 10. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Newman L, Rowley J, van der Hoorn S et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* 2015;10:e0143304.
2. Hoffmann S, Kähler J, Bjerre KD. Klamydia 2016. *EPI-NYT* nr. 34, 2017.
3. Lind I, Bollerup AC, Farholt S et al. Laboratory surveillance of urogenital Chlamydia trachomatis infections in Denmark 1988-2007. *Scand J Infect Dis* 2009;41:334-40.
4. Voldstedlund M, Haarh M, Mølbak K. MiBa board of representatives – The Danish Microbiology Database (MiBa) 2010 to 2013. *Euro Surveill* 2014;19:20667.
5. Andersen B, Olesen F, Møller JK et al. Population-based strategies for outreach screening of urogenital chlamydia trachomatis infections: a

- randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2002;185:252-8.
6. Davies B, Turner KME, Frølund M et al Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1057-64.
 7. Sundhed.dk. <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/LPR/Sider/LPR06A.aspx>: Diagnosekode DA55 med sortering på filtre »Diagnosekode« og »Køn« (16. maj 2017).
 8. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:57-66.
 9. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:385-400.
 10. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of Chlamydia infection: implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. *Nat Rev Immunol* 2005;5:149-61.
 11. Puerta Suarez J, Sanchez LR, Salazar FC et al. Chlamydia trachomatis neither exerts deleterious effects on spermatozoa nor impairs male fertility. *Sci Rep* 2017;7:1126.
 12. Fode M, Fusco F, Lipshultz L et al. Sexually transmitted disease and male infertility: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2016;2:383-93.
 13. Meyer T. Diagnostic procedures to detect Chlamydia trachomatis infections. *Microorganisms* 2016;4:E25.
 14. Rice P, Handsfield HH. Arthritis associated with sexually transmitted diseases. I: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA et al, red. Sexually transmitted diseases. 4th ed. McGraw-Hill, 2008.
 15. Cowan S. Rektal lymfogranuloma venereum i København. *Epi-Nyt* nr. 48, 2007.
 16. de Vries HJC, Zingoni A, Kreuter A et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1-6.
 17. Diagnostisk Håndbog: Uretrit/cervicit (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) (DNA) (R-nr. 105). Statens Serum Institut, 2017.
 18. Holmes K, Sparling P, Stamm W et al. Sexually transmitted diseases. Fourth ed. McGraw Hill Professional, 2007.
 19. Gallegos M, Bradly D, Jakate S et al. Lymphogranuloma venereum proctosigmoiditis is a mimicker of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3317-21.
 20. Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. Sundhedsstyrelsen, 2015.
 21. Diagnostisk Håndbog: Lymphogranuloma venereum (LGV) (R-nr. 1000). Statens Serum Institut, 2017.
 22. Gormsen A. Hæmoragisk proktokolitis som primær manifestation af lymphogranuloma venereum hos en hiv-smittet mand, *Ugeskr Læger* 2018;180:V11170849.