

Gonorré

Jacob Tolstrup¹, Henrik Westh² & Tine Vestergaard³



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Dermato-venereologisk Afdeling og Videncenter for Sårheling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 3) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180041

Gonorré kommer af græsk, betyder »sædflåd« og er en seksuelt overførbart infektion (SOI) forårsaget af den gramnegative bakterie *Neisseria gonorrhoeae*.

Gonorré, eller gonokokker, som bakterien kaldes, har været kendt siden oldtiden, og gonorré og syfilis blev fra 1500-tallet og indtil 1830'erne opfattet som én sygdom med forskelligartede symptomer [1]. I 1879 blev bakterien identificeret [1], og den første effektive behandling blev taget i brug i 1937 med indførelsen af antibiotisk behandling med sulfanilamider [2]. WHO skønner, at der er 78 mio. årlige infektioner [3], og Centers for Disease Control and Prevention har gonorré som nummer tre på top 18-listen over antibiotikaresistente bakterier [4, 5]. Gonokokbakterier kan således være resistente over for alle antibiotika, der anbefales til behandling. I 2017 påvist den første panresistente gonokokinfektion i Danmark – oven i købet en infektion, der var erhvervet i Danmark [6].

EPIDEMIOLOGI

Siden 1900 har der været tre store svingninger i forekomsten af gonorré i Danmark. To toppunkter falder sammen med første og anden verdenskrig og den sidste med tiden efter indførelsen af p-pillen og den seksuelle frigørelse i 1960'erne (**Figur 1**). Med intensivering af kønssygdomsbekæmpelsen fulgte et fald fra 17.000 tilfælde i 1972 til 178 tilfælde i 1996, hvilket til dags dato er det laveste målte tal [7]. Den seneste opgørelse over nye gonorrétilfælde i Danmark er fra 2016 og tæller 3.478 registrerede tilfælde, hvoraf mænd udgjorde 2.036 og kvinder 1.442 [8]. Det er en 20-fold stigning siden 1996 og en øgning på 27% i forhold til 2015 [9].

I 2016 var gonorré hyppigst forekommende i København hos unge i alderen 20-24 år. Medianalderen for mænd var 27 år (spændvidde: 0-76 år) og for kvin-

der 23 år (spændvidde: 0-75 år) [8]. Fra at være en SOI, der hovedsageligt forekom blandt mænd, der har sex med mænd (MSM), viste opgørelsen fra 2016, at gonorré nu hyppigere ses blandt heteroseksuelle, heriblandt kvinder [8]. I 2016 blev der rapporteret om fem tilfælde med gonorroidisk øjenbetændelse, hvoraf tre konstateredes hos nyfødte [8].

I risikogruppen [10, 11] for at få gonorré er: 1) kvinder og mænd med nye eller mange sexpartnere, 2) kvinder og mænd, der tidligere har haft gonorré og andre SOI, 3) kvinder og mænd i sexarbejde og/eller samtidig stofmisbrug og 4) MSM.

PATOGENESE

Smitte med gonorré sker ved slimhindekontakt og typisk ved seksuel kontakt. Hos begge køn er det således slimhinderne i urethra, pharynx og rectum som er udsatte og hos kvinder desuden slimhinderne i vagina og cervix [12]. Øjet kan inficeres ved autoinokulation eller under fødsel.

Inkubationstiden for gonorré er 2-8 dage efter kontakt med en inficeret slimhinde [13]. Allerede efter 1-2 timer vil gonokokbakterien, under gunstige vilkår, invadere de mukøse epitelceller. Infektionen bekæmpes langsomt over uger til måneder af neutrocytter, hvori intracellulært lejrede gonokokker kan påvises ved mikroskopi.

SYMPTOMER/KLINISKE FUND

Kardinalsymptomet ved gonorré er hos begge køn smerter ved vandladning og udflåd fra urethra, hvilket i folkemunde kaldes en »dryppert«. Ligeledes kan der være udflåd fra vagina hos kvinder. Både hos kvinder og mænd beskrives dette udflåd som gulligt og purulent. Infektionen kan dog også forløbe uden symptomer – særligt hos kvinder [11].

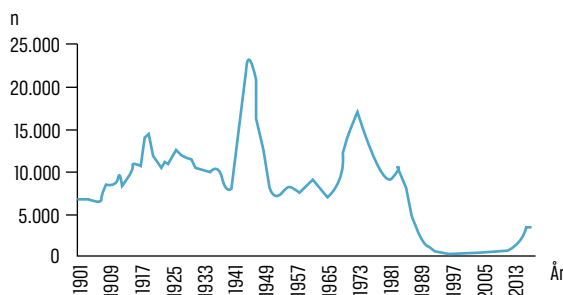
Hos kvinder giver en ascenderende infektion underlivsbetændelse og i værste fald med infertilitet til følge grundet tillukning af æggelederne. En ascenderende infektion kan hos mænd fremkalde epididymitis og ligeledes føre til infertilitet. En ubehandlet gonorréinfektion kan hos begge køn således få reproduktionsfølger. Mere sjældent kan gonokokker forårsage systemisk infektion i form af bakteræmi med septisk arthritis [14], gonokok-dermatitis-arthritis-syndrom, perihepatitis og distalt lokaliserede pustler eller vaskulitter [15].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Gonorré er en seksuelt overførbart infektion forårsaget af den gramnegative bakterie *Neisseria gonorrhoeae*.
- ▶ Det er vigtigt at udføre podninger for gonorré fra alle relevante anatomiske lokalisationer, uanset om der er symptomer eller ej, for at undgå et muligt uopdaget smittereservoir.
- ▶ Ved en positiv test for gonorré er det vigtigt, at der også udføres dyrkning og resistensbestemmelse for at overvåge udviklingen af resistens. Fuldgenomsekventering i realtid af alle gonokokker vil give mulighed for bedre smitteopsporing og dermed begrænse udbruddets omfang.


FIGUR 1

Antal tilfælde af gonorré i Danmark, 1901-2016. Data venligst stillet til rådighed af Statens Serum Institut. Fra 2010 er der anvendt data fra Den Danske Mikrobiologidatabase.



Gonorré i pharynx og rectum giver meget sjældent symptomer, og hvis det forekommer, vil det være i form af smerter. Ved gonokokinfektion sidst i graviditeten, kan den nyfødte smittes med gonorroisk øjenbetændelse eller pneumoni.

MIKROBIOLOGI OG PARAKLINIK

Tilstedeværelsen af gonorré (og klamydia) påvises ved *nucleic acid amplification test* (NAAT), hvormed man identificerer specifik DNA- eller RNA-sekvenser fra bakterien. NAAT for både klamydia og gonorré udføres på alle landets klinisk mikrobiologiske afdelinger samtidigt på samme prøve. Der anvendes en podedepind til denne undersøgelse.

Dyrkning og resistensbestemmelse (D + R) er en anden metode til påvisning af bakterien, som er vigtig for at kunne overvåge resistenstilfælde. For at kunne udføre D + R anvendes en ESwab eller kulpoddepind, som opbevares i transportmedium fra Statens Serum Institut.

NAAT-teknik er meget mere sensitive end dyrkning, da gonokokbakteriens overlevelse i dyrkningsprøvetagningsmediet nedsættes jo længere transporttid, der er til laboratoriet [16, 17]. Det er derfor vigtigt, at prøven er laboratoriet i hænde inden for 24 timer. I tilfælde af, at prøven ikke kan sendes samme dag, skal den opbevares på køl i 2-8 °C (prøven må ikke fryses) og sendes hurtigst muligt. Det er derfor ikke ualmindeligt med et positivt NAAT-resultat og et negativt D + R-resultat hos samme patient.

Hos alle patienter med udflåd kan der udføres mikroskopi. I et methylenblåfarvet præparat af det uretrale eller cervikale udflåd ses der efter intracellulært lejrede diplokokker.

Ligesom ved infektioner som methicillinresistente *Staphylococcus aureus* og vancomycinresistente enterokokker kan man ved fuldgenomsekventering af gonokokbakterier identificere smitteveje [18]. I **Figur 2** er

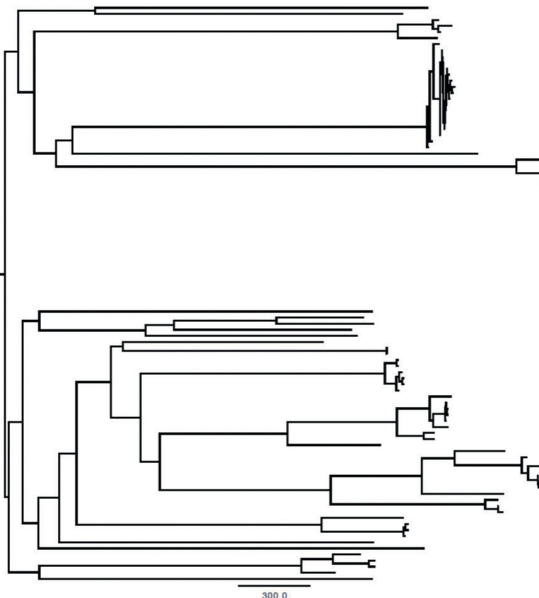
der sekventeret 90 konsekutive gonokokbakterier, der blev indsamlet på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, i en seksugersperiode fra to til otte uger efter Roskildefestivalen i 2016. Uden nogen årsagssammenhæng hermed afslørede fuldgenomsekventeringen to store udbrud, hvor henholdsvis 13 og 24 personer var inficeret med den samme gonokokbakterie. Smittemåden hos disse personer er ukendt, men det er nærliggende at tænke på sexklubber, swingerklubber og måske festivaler, hvor mange mennesker mødes.

DIAGNOSE

Det diagnostiske kriterium er, uanset symptomer, påvisning af gonorré enten ved NAAT-analyse, dyrkning eller direkte mikroskopi. Diagnosen gonorré stilles ofte i forbindelse med undersøgelse for den langt hyppigere SOI, klamydia. Der findes indikation for prøvetagning for gonorré (og klamydia) ved symptomer, kontakt med smittet partner, forældre til barn med gonorroisk konjunktivitis, patienter med andre SOI (specielt MSM og sexarbejdere), kontrol efter behandling, ubeskyttet seksuel kontakt med skiftende partnere eller seksuel kontakt med en person med påvist gonorré. Ved diagnostik af gonorré podes man fra alle relevante slimhinder, der har været i seksuel kontakt (Tabel 1). Patienter, der har fået en positiv prøve, indkaldes til behandling eller henvises til en venereaklinik.


FIGUR 2

Et *single nucleotide polymorphism* (SNP)-træ af 90 konsekutive isolater af *Neisseria gonorrhoeae* indsamlet i sommeren 2016. Bemærk de to store udbrud med næsten ens isolater i øverste højre hjørne. Afstandsmarkeringen på 300 SNP ses i bunden.



 **TABEL 1**

Skematisk fremstilling af podningsprocedure for gonorré. Det samme gør sig gældende for klamydia.

Lavrisikopatienter

Uden symptomer

Mænd:

Urinprøve^a med førstladet urin^b

Podning fra pharynx efter oplysning om oralsex

Kvinder:

Selvtagen vaginalpodning^c/podning fra urethra og cervix

Podning fra pharynx og rectum efter oplysning om oral- og/eller analsex

Med symptomer

Mænd:

Urinprøve^a med førstladet urin^b

Podning fra pharynx efter oplysning om oralsex

Kvinder:

Podning fra urethra og cervix

Podning fra pharynx og rectum efter oplysning om oral- og/eller analsex

Højrisikopatienter med eller uden symptomer

Mænd

Urinprøve^a med førstladet urin^b, podning fra pharynx og rectum

Kvinder

Med symptomer: podning fra pharynx, rectum, urethra og cervix

Uden symptomer: podning fra pharynx, rectum og selvtagen vaginalpodning^c/podning fra urethra og cervix

a) Kan erstattes med podning fra urethra, hvis der ikke er kapacitet til urinprøve.

b) 2 t. siden sidste vandladning.

c) Afhængig af aftale med den lokale kliniske mikrobiologiske afdeling.

Førstevalg til diagnostik af gonorré er podning til NAAT-analyse. Hvis muligheden foreligger skal der også udføres D + R. Hvis D + R bliver negativ, er det ikke muligt at udtale sig om resistensmønsteret. Kun kontrol-NAAT-undersøgelser hos disse patienter vil give et svar på, om infektionen er blevet kureret af den givne behandling, medmindre reinfektion ikke kan udelukkes. Derfor skal denne patientgruppe også indkaldes til repodning – bare ved NAAT. Hvis D + R derimod bliver positiv, skal patienten indkaldes til endnu en D + R for at undersøge, om den givne behandling da har været effektiv.

Ved brug af urinprøver til diagnostik af gonorré skal man anvende førstladet urin (**Tabel 1**), da denne indeholder flest celler fra urinrøret. Urinprøver er mindre egnede hos kvinder, da de har et kort urethra, hvorfor der hos dem udskilles færre celler. Hvis det ikke er praktisk muligt at tage en urinprøve, kan en læge eller sygeplejerske pøde fra urethra.

Ved selvtagen vaginalpodning instrueres kvinden i at holde med fingrene på markeringslinjen på pødepinden og føre den så langt op i vagina som muligt og herefter køre den rundt ca. ti gange.

Ved oplysning om smitte ved oralsex og/eller anal-

sex podes der fra pharynx og/eller rectum. Disse to anatomiske lokalisationer undersøges altid hos højrisikopatienter.

BEHANDLING/FOREBYGGELSE

I Europa har man siden den 1. november 2012 anbefalet kombinationsbehandling med 500 mg ceftriaxon givet intramuskulært og 2 g azithromycin givet peroralt som førstevalgsbehandling [11]. Denne anbefaling skyldes, at studier [19] har vist, at en kombination af cefalosporiner og azithromycin udviser en synergistisk effekt og tilmed kurerer en eventuel koinfektion med klamydia, som ikke er helt sjælden. For at nedbringe de gastrointestinale bivirkninger tilrådes det, at tabletterne indtages umiddelbart efter et måltid. Hvis der foreligger svar på resistensmønsteret, før behandlingen gives, og der er dokumenteret følsomhed, kan der gives intramuskulær injektion med ceftriaxon 500 mg alene eller alternativt tablet ciprofloxacin 500 mg som engangsdosis. Patienten skal informeres om seksuel abstinens, indtil der foreligger negative svar på repodning.

Smitteopsporing er ligeledes vigtig for at bryde smittekæden. Ved asymptomatisk gonorré skal seksualpartnere inden for de seneste tre måneder kontaktes med henblik på testning. Ved symptomgivende sygdom skal partnere inden for de seneste fire uger adviseres. Hvis patienten ikke selv ønsker at foretage smitteopsporingen, skal lægen eller sygeplejersken være behjælpelige med det.

Rådgivning om seksuel sundhed er vigtig, ikke mindst om kondombrug, idet der ikke findes nogen vaccine mod gonorré. Når en person har fået påvist gonokokker, anbefales undersøgelse for andre SOI såsom klamydia, hiv, syfilis og eventuelt hepatitis B og C.

ANMELDESESPPLIGT

I Danmark står Statens Serum Institut for den nationale overvågning af gonorré, som er anmeldelsespligtigt. Dette foregår ved indsendelse af isolat til laboratoriemeldesystemet (LMS) og klinisk anmeldelse til Meldesystemet for Infektiose Sygdomme (MIS). Rapporteringen til MIS sker via en elektronisk anmeldelsesblanket (formular 1510), som findes på Statens Serums Instituts hjemmeside.

De kliniske anmeldelser indeholder detaljerede oplysninger, som for eksempel om smitemåde, seksuel orientering, oprindelsesland og hiv-status, der ikke fremgår af laboratedata, mens indsendelsen af isolaterne til LMS indeholder oplysninger om det anatomiske prøvetagningssted. Formålet med de indsendte isolater er at foretage en national overvågning af antibiotikaresistens.

KORRESPONDANCE: Jacob Peter Tolstrup.

E-mail: jacobpeter.tolstrup@gmail.com

ANTAGET: 19. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

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

TAKSIGELSE: *Per Worming*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, takkes for bioinformatikarbejde til Figur 2.

LITTERATUR

- Ligon BL. Albert Ludwig Sigismund Neisser: discoverer of the cause of gonorrhoea. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:336-41.
- Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e235-e279.
- WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf>. (14. jan 2018).
- Nguyen D, Gose S, Castro L et al. *Neisseria gonorrhoeae* strain with reduced susceptibilities to extended-spectrum cephalosporins. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1211-3.
- https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html. (14. jan 2018).
- Terkelsen D, Tolstrup J, Johnsen CH et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, Denmark, 2017. *Euro Surveill* 2017;22.
- Lind I, Hoffmann S. Recorded gonorrhoea rates in Denmark, 1900-2010: the impact of clinical testing activity and laboratory diagnostic procedures. *BMJ Open* 2015;5:e008013.
- Sundhedsstyrelsens meldesystem for smitsomme sygdomme. Statens Serum Institut; 1997. EPI-Nyt nr. 38, 2017.
- Sundhedsstyrelsens meldesystem for smitsomme sygdomme. Statens Serum Institut; 1997. EPI-Nyt nr. 38, 2016.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhoea: recommendation statement. *Ann Fam Med*. 2005;3:263-7.
- Bignell C, Unemo M, European STI Guidelines Editorial Board K, et al. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85-92.
- Cornelissen CN. Molecular pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol* 2011;2:224.
- Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. 2015. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015//media/9881BB0E837B41DAAE0954A1A8D798B9.ashx>. (14. jan 2018).
- Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:201-8.
- Hill SA, Masters TL, Wachter J. Gonorrhoea - an evolving disease of the new millennium. *Microb cell (Graz, Austria)* 2016;3:371-89.
- Su W-H, Tsou T-S, Chen C-S et al. Are we satisfied with the tools for the diagnosis of gonococcal infection in females? *J Chinese Med Assoc* 2011;74:430-4.
- Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* oropharyngeal infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:902-7.
- Bartels MD, Larner-Svensson H, Meiniche H et al. Monitoring meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and its spread in Copenhagen, Denmark, 2013, through routine whole genome sequencing. *Euro Surveill* 2015;20:pii21112.
- Stefanelli P, Vescio MF, Landini MP et al. Time trend analysis (2009-2016) of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Italy following the introduction of the combined antimicrobial therapy. *PLoS One* 2017;12:e0189484.