

Strategimøte 4. og 5. november 2010:

Mikrobiologiske undersøkelser ved underlivsinfeksjoner

Program

Oppsummeringer

Abstrakter

Redaktører:

Csángó PA

Haarr E.

Larsen KW.

Jenum PA.

Hoddevik GM.

STRATEGIMØTE

MIKROBIOLOGISKE UNDERSØKELSER VED UNDERLIVSINFEKSJONER

FELLES STRATEGIMØTE

I

VIROLOGI/SEROLOGI OG BAKTERIOLOGI

4. og 5. NOVEMBER 2010

PROGRAM

OPPSUMMERING

ABSTRAKTER

Redaktører:

Csángó PA,

Haarr E, Larsen KW, Jennum PA, Hoddevik GM.

Referansegruppene i virologi/serologi og bakteriologi

INNLEDNING

Programkomiteen for strategimøtet:

Elisebet Haarr, Pål Jenum, Kjersti Wik Larssen og Péter A. Csángó (leder).

Strategimøtet ble holdt den 4. og 5. november i 2010 i Oslo. Offentlige og private laboratorier var representert. Ved siden av norske foredragsholdere var det invitert eksperter fra Sverige og Belgia.

Møtet var tverrfaglig og omfattet virus-, bakterie- og soppinfeksjoner.

Møtet viste at utviklingen de siste årene i diagnose av de fleste underlivsinfeksjoner, har gått i retning av øket bruk av nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT), men at bruk av grampreparat, dyrkning og serologi fortsatt har en sentral plass.

Møtet understreket at god mikrobiologisk diagnostikk er avhengig av dialog med våre kliniske kollegaer.

Mikrobiologiske undersøkelser ved voldtekt og incest ble gjennomgått. Dette er et aktuelt tema med mange utfordringer.

Sammendraget i rapporten er ment å gi en oppsummering av de enkelte innlegg og den påfølgende diskusjon rundt disse spesielt med henblikk på spørsmål nevnt i agendaen som det ble ønsket svar på. Dessverre fikk ikke alle spørsmål klare svar på møtet. Redaktørene, som har det redaksjonelle ansvaret for sammendraget, har derfor i noen grad tatt seg friheter hva gjelder konklusjoner. Disse har imidlertid blitt gjennomgått i en ekstra høringsrunde blant innlederne og ordstyrerne før det endelige produkt nå foreligger. Dette er hovedårsaken til at denne rapporten ferdigstilles litt senere enn vanlig.

PROGRAM

TORSDAG 4. NOVEMBER 2010				
<i>Tid</i>	<i>Varighet</i>	<i>Undertema</i>	Spørsmål, etc. som ønskes besvart/kommentert	Ansvarlig
<i>Velkommen og introduksjon</i>				
10:00 - 10:10	10 min		Avgrensning av temaområdet. Om møteprogrammet: Valg og utelatelser	Péter A. Csángó
Møteleder Fredrik Müller				
10:10 - 10:30	20 min	Epidemiologi	Hva vet vi om belastningen av SOS? Hvilke trender tegner seg? Globale og nasjonale	Hans Blystad, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
10:30 - 10:55	25 min	Genitale sår	Hvilke prøver og undersøkelser er aktuelle? Hvilke er ikke aktuelle? Sekvensiell diagnostikk?? Differensialdiagnostiske betraktninger	Harald Moi, Olafiklinikken, Oslo
10:55 - 11:20	25 min	Syfilis	Serologiske tester, kriterier for diagnose, oppfølging, referansefunksjon, indikasjon, metode for spinalvæskeundersøkelse. Geografiske perspektiver, ikkeveneriske treponematoser, gravide, innvandrere	Martin Steinbakk, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
11:20- 11:30	10 min	Diskusjon		
11:30- 11:50	20 min	Pause		
11:50- 12:05	15 min	Andre bakterier	Kliniske funn v/ chancroid (<i>Haemophilus ducreyi</i>) & donovanose (<i>Klebsiella granulomatis</i>) Hvordan kan man stille diagnose i Norge: Metoder i verden & deres tilgjengelighet i Norge	Arvid Nilsen, Haukeland universitetssykehus, Bergen
12:05 - 12:10	5 min	Diskusjon		
12:10 - 12:25	15 min	HSV	Agenspåvisning. Serologi	Gunnar Størvold, Oslo universitetssykehus
12:25 - 12:30	5 min	Diskusjon		
12:30 - 13:20	50 min	Lunsj		
13:20 - 13:50	30 min	Gonoré	Internasjonale perspektiver Påvisning, valg av metoder, resistensbestemmelse. Serologi?	Magnus Unemo, Örebro universitetssykehus, Örebro
13:50 - 14:00	10 min	Gonoré	Norske perspektiver Referansefunksjonen	Lumnije Dedi, Oslo universitetssykehus
14:00 - 14:10	10 min	Diskusjon		

Møteleder: Péter A. Csángó				
TID	Varighet	Undertema	Spørsmål, etc. som ønskes besvart/kommentert	Ansvarlig
14:10 - 14:40	30 min	Chlamydia trachomatis	Varianter av C. trachomatis, inkl. LGV – forekomst. Hvem skal testes? Hvilke prøver? – urin, uretra-, cervix-, vaginalpønsel, hals, rektalprøve. Valg av metoder. Krav til tester, hurtigtester, resistens? Kontrollprøve etter behandling: Når, etter hvor lang tid?	Torvald Ripa, Länssjukhuset, Halmstad
14:40 - 14:50	10 min	Diskusjon		
14:50 - 15:05	15 min	Pause		
15:05 - 15:35	15 min 15 min	Genital mykoplasma	Mycoplasma genitalium & Ureaplasma urealyticum Plass i diagnostikken. Indikasjon for testing, metoder for påvisning. Vurdering av funn	Harald Moi, Olafiaklinikken, Oslo Svein Arne Nordbø, St. Olavs hospital, UiT, Trondheim
15:35 - 15:45	10 min	Diskusjon		
Møteleder: Truls Leegaard				
15:45 - 16:05	20 min	HPV	Sekundærscreening (triage) & primærscreening. Hvem skal testes?	Ole-Erik Iversen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus, Bergen
16:05 - 16:25	20 min	HPV	Hvor utføres testene? Undersøkellesstrategi Metoder i bruk og anbefaling av metoder	Christine G. M. Jonassen, Akershus universitetssykehus
16:25- 16:30	5 min	Diskusjon		

FREDAG 5. NOVEMBER 2010

Møteleder: Truls Leegaard

<i>TID</i>	<i>Varighet</i>	<i>Undertema</i>	Spørsmål etc. som ønskes besvart/kommentert	Ansvarlig
09:00 - 09:30	30 min	Bakteriell vaginose Nye synspunkter	BV: Hva er det? <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , anaerobier, o.a.	Rita Verhelst, Universitetet i Ghent, Belgia
09:30- 09:45	15 min	Diskusjon	Anbefalinger for allmennpraksis Recommendations for primary health care	
09:45- 09:55	10 min	Trichomonas vaginalis	Diagnostikk på legekantoret Diagnostikk på mikrobiologiske laboratorier	Bjørn-Erik Kristiansen, Unilabs, Skien
09:55- 10:05	10 min	Sopp	Laboratoriediagnostikk versus allmennpraksis. Resistens, nye erfaringer	Ingvild Nordøy, Oslo universitetssykehus
10:05- 10:35	30 min	Diagnostikk	Når skal bakteriologisk u.s. utføres ved fluor? Betydning – tolkning av funn i ulike grupper/alder, prepubertert, fertile, gravide, postmenopausale kvinner. Når dyrke/avvise? Hvordan skal bakteriologisk undersøkelse utføres? Hvilke medier, hvor lenge? Vektlegging av funn. Sopp, streptokokker, pneumokokker, H influenzae, gramnegative staver.	Diskusjon v/ møteleder
10:35- 10:55	20 min	Pause		
10:55 - 11:10	15 min	Prostatitt	Hvilke agens/prøver er aktuelle? Urin, fraksjonert urin, prostataeksprimat Hvordan dyrke? Identifisering	Gorm Hansen Oslo universitetssykehus
11:10- 11:20		Diskusjon		
11:20- 11:30	10 min	Spiral	Mikrobiologisk diagnostikk ved spiral som prøvemateriale	Rune Skjåstad, Haukeland universitetssykehus Bergen
11:30- 11:40	10 min	Diskusjon		
11:40 - 12:40	60 min	Lunsj		
Møteleder: Péter A. Csángó				
12:40 - 13:40	60 min	Seksuelle overgrep: Voksne & barn	Hvilke prøver skal anbefales tatt: Repertoar. Forhold v/ prøvetaking. Dokumentasjon, tilstedeværelse, sikring av prøve og funn. Rutiner for identifisering og tolkning av funn. Rapportering. Rettslige aspekter.	Cecilie Hagemann, St. Olavs hospital, Trondheim
14:00- 14:10	10 min		Oppsummering	Péter A. Csángó

OPPSUMMERING

Globale og nasjonale aspekter ved SOS

Seksuelt overførbare infeksjoner (SOI)

Sykdom	MSIS 2009	Trekk nasjonalt	Trekk globalt
Klamydia	22 754	Økende frem til 2009. Nå nedgang?	Vanligste SOI Dårlig overvåkning
Gonoré	268	Sterk økning blant MSM og HIV+ Økende NAAT-diagnostikk: Risiko for falske positive Økende resistens, i 2009: Penicillinase 14% Kinolonresistens 32% Dobbel/multi-resistens 23% Færre resistensbestemmelser!	Økning i Vest-Europa blant MSM Høy forekomst i Øst-Europa
Syfilis	76	Sterk økning blant MSM og ved HIV	Økning i Vest-Europa blant MSM. Høy forekomst i Øst-Europa
Bløt sjanker	IM	Svært uvanlig. Eventuelt import	Europa: Sjelden Mer vanlig i tropiske strøk
Granuloma inguinale	IM	Svært uvanlig. Eventuelt import	
Venerisk lymfogranulom	IM	Svært uvanlig. 4 tilfeller i 2006. 11 tilfeller i Oslo i 2010 av anorektal variant. Alle pasientene var HIV pos.	Utbrudd blant MSM økning registrert i flere europeiske land; >90% serotype L2b i Europa
Genital herpes	IM	Ingen data	
HPV infeksjon	IM	70% av seksuelt aktive vil få infeksjon Vaksinasjon tilbys jenter (og gutter?)	
Genital mykoplasma	IM	Ingen data	
Trichomonas	IM	Ingen data	

IM = Ikke meldepliktig

MSM = Menn som har sex med menn

NAAT = Nukleinsyre amplifikasjonstest

Genitale sår

Seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) som kan gi genitale sår er

- Genital herpes
- Syfilis
- Lymphogranuloma venereum
- Bløt sjanker (ulcus molle, chancroid, *Haemophilus ducreyi*)
- Granuloma inguinale (donovanose, *Klebsiella granulomatis*)

En rekke ikke-infeksiøse tilstander kan også gi genitale sår.

Genital herpes

Smitte og klinikk

Forårsakes av herpes simplex virus type 1 og 2 (HSV 1+2). Smitte ved nærkontakt med fuktig lesjon.

Inkubasjonstid 3-12 dager. Oftest asymptomatisk. Eventuelt vesikler, pustler, sår, skorper. Latent infeksjon i sensoriske ganglier. Reaktivering kan gi nytt utbrudd men mildere enn ved primærinfeksjon. HSV-2 reaktiveres mye hyppigere enn HSV-1.

Indikasjoner for undersøkelse

- Tvil om årsak til hud- eller slimhinnelesjon
- Fastslå virustype for å vurdere risiko for reaktivering
- Immunitetsstatus kan være aktuell for påvisning av gjennomgått infeksjon ved:
 - Mistenkt genitalt herpesutbrudd sent i svangerskapet for å avgjøre om det foreligger primærinfeksjon eller residiv
 - Risiko for smitte, eksempelvis til gravid, når partner er HSV positiv
 - Gjentatt negativ viruspåvisning ved mistanke om aktuell eller gjennomgått infeksjon

Diagnostikk

Viruspåvisning: Materiale fra vesikkel eller sårbunn. Immunitetsstatus: Serum

- NAAT er foretrukket deteksjonsmetode
- Dyrking. Mindre sensitiv, lengre analysetid
- IF og EIA tester til direkte virus/antigenpåvisning anbefales ikke pga. lav sensitivitet
- Resistenstesting utføres ikke ved norske laboratorier
- Antistoffpåvisning: Primærinfeksjon gir god IgM-respons, mens den er svak eller mangler ved residiv. Positiv IgG viser infeksjon en gang i livet, men ikke med hvilken type. Det er tilgjengelig typespesifikke EIA-tester som påviser spesifikt IgG mot HSV 1 og 2 glykoprotein G

Syfilis

Klinikk

Stadium	Klinisk manifestasjon	Inkubasjonstid
Primær	Sjanker, regional lymfeknutesvulst	3 uker (3-90 dager)
Sekundær	Utslett, feber, lymfadenopati, slimhinnelesjoner, meningitt, hodepine, uveitt, retinitt oa	2-12 uker (2 uker – 6 mnd)
Latens	Asymptomatisk	Tidlig <1 år, Sen ≥1 år
Tertiær		
Kardiovaskulær	Aortaaneurisme, aortainsuffisiens o.a.	10 – 30 år
Nevrosyfilis	Varierende. Fra asymptomatisk til hodepine, vertigo, personlighetsforandring, demens, ataxi, Argyll-Robertsons pupille	< 2 år – 20 år
Gumma	Granulom i organ. Manifestasjon avhengig av lokalisasjon	1 – 46 år (vanligst > 15 år)
Kongenitt syfilis		
Tidlig	Varierende. 2/3 kan være asymptomatiske. Fulminant disseminert sykdom, mukokutane lesjoner, osteokondritt, anemi, hepatosplenomegali, neurosyfilis.	Start < 2 år
Sen	Interstitiell keratitt, lymfadenopati, hepatosplenomegali, benaffeksjon, anemi, Hutchinsons tenner, neurosyfilis	Persistens > 2 år etter fødsel

Diagnostikk

Agenspåvisning ved primærsyfilis (sår):

- Mørkefeltmikroskopi: spiroketer påvist i sårsekret. Lav sensitivitet
 - Skal ikke benyttes på sår i munnhulen
- IF er tilgjengelig på Sahlgrenska, Göteborg
- NAAT er tilgjengelig på Fürsts laboratorium

Serologi

- Spesifikke treponema antistofftester skal benyttes primært (TPPA, EIA)
 - TPPA, EIA-IgG for påvisning av tidligere infeksjon
 - EIA-IgM tilleggstest ved aktuell infeksjon
 - Nontreponematest (RPR, VDRL) tilleggstest for vurdering av behandlingseffekt
- Kontrollprøve etter 3-4 uker ved mistenkt primærsyfilis og negativ serologi

Spinalvæskeundersøkelser, med syfilisserologi

- Skal utføres ved nevrologiske symptomer og positiv treponemaserologi
- Skal utføres ved svikt i behandlingen av primær og sekundærsyfilis (se oppfølging)
- Skal utføres ved latent og sen syfilis og non-treponema test ≥ 8 i serum når ikke bekreftet tidligere adekvat behandlet
- Bør utføres ved positiv TPPA ≥ 640 når ikke bekreftet tidligere adekvat behandlet
- Utføres med ratiobestemmelse TPPA titer serum/spinalvæske. Ved patologisk ratio < 200 utføres test for barrieresvikt i tillegg (eksempelvis RSV-IF ratio). Ved samtidig normal barriererefunksjon bekreftes intratekal syfilisantistoffproduksjon som indikerer aktuell eller tidligere nevrosyfilis.

Nyfødte med mistenkt kongenitt smitte eller sykdom

- Sammenligne serumnivå ved TPPA/IgG med nivå i serum fra mor
- EIA-IgM
- Oppfølging ved 3, 6, 9 (12) måneder til negativ etter tap av maternelle antistoffer.

Meldeplikt

Alle nye positive funn skal meldes anonymt til MSIS.

Kontroll etter behandling

- Serologisk kontroll etter 3 og 6 måneder for syfilis i tidlige stadier og etter 12 og 24 mnd for syfilis i sene stadier. Fall i RPR/VDRL-titer vurderes spesielt.
- Spinalvæskeundersøkelse skal utføres når manglende fall i RPR/VDRL etter behandling av primær og sekundær syfilis

Forklaring forkortelser:

TPPA = Treponema pallidum particle assay

RPR = Rapid plasma reagin

VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

Lymphogranuloma venereum (LGV)

Diagnostikk

- Sårsekret, anuspensel, bubo-materiale: *Chlamydia trachomatis* NAAT blir positiv
- Typespesifikk NAAT eller sekvensering nødvendig for å kunne skille LGV fra CT

Bløt sjanker

Diagnostikk

- Smertefulle sår – ett eller flere – typisk utseende og inguinale lymfekjertler (bubo)
- Mikroskopi: Gramnegative staver i ”fiskestim”. Lav sensitivitet og spesifisitet
- Dyrkning vanskelig (umulig)
- Utelukke syfilis og HSV-infeksjon
- NAAT for *Haemophilus ducreyi* kan bli utført ved Sahlgrenska Göteborg

Granuloma inguinale

- Neppe aktuell diagnose i Norge i dag
- Funn av donovanlegemer i sårsekret: Intracytoplasmatiske cyster fylt med gramnegative bakterier

Neisseria gonorrhoeae

Diagnostikk

Mikroskopi

- Gramfarging av uretrautstryk kan være aktuelt for diagnostikk av *Neisseria gonorrhoeae* (NG) hos menn med utflod

Dyrkning

- Gullstandard for diagnostikk av NG på grunn av høy spesifisitet og mulighet for resistensundersøkelse
- Selektive dyrkningsmedier må benyttes (eksempelvis tilsatt vancomycin, colistin, trimetoprim)
- Identifikasjon: Kombinasjon av minst to tester, eksempelvis forgjæring, kommersielle ID-systemer, spesifikk agglutinasjon

NAAT

- Nukleinsyre amplifikasjonstester (NAAT) har høyere sensitivitet enn dyrkning, særlig ved prøver fra vagina, anus, rectum og hals (NB: ikke validert for siste tre kategorier)
- De fleste NAAT har suboptimal spesifisitet. Dette gir lav positiv prediktiv verdi i en lavprevalenspopulasjon. Nyeste generasjon av NG NAAT har en høyere spesifisitet.
- På grunn av resistensutvikling anbefales at dyrkning utføres ved NAAT positive prøver
- Ved behandling før svar foreligger, anbefales samtidig tatt dyrkningsprøve

Oppfølging etter behandling

- Pasienter behandlet for påvist gonoré skal kontrolleres etter behandling med dyrkning etter ca 1 uke. Det skal tas kontroll fra alle dyrkningspositive lokalisasjoner.
- Ved behandlingssvikt skal alltid dyrkningsprøve tas
- Dobbeltinfeksjon med *C trachomatis* forekommer hyppig hos mer enn > 20 % av pasientene som er smittet med NG. Det er derfor viktig å tenke på begge agens både i forbindelse med diagnostikk og behandling.

Chlamydia trachomatis

Til tross for utbredt screening har vi i de skandinaviske landene i dag ikke kontroll over infeksjoner med *Chlamydia trachomatis*. Antall laboratorieverifiserte infeksjoner er i Norge stasjonært høyt.

Diagnostikk

Anbefalt påvisningsmetode

- NAAT skal benyttes

Flere kommersielle tester basert på ulike prinsipper er på markedet. (SDA: Strand displacement amplification, PCR: Polymerase chain reaction, TMA: Transcription mediated amplification)

Pasientnære hurtigtester uten genamplifisering anbefales ikke på grunn av for lav sensitivitet og spesifisitet

Indikasjon for testing

- Symptomer på genitalinfeksjon
- Partnere til personer med påvist *C. trachomatis* infeksjon siste 6 -12 måneder
- Partnerbytte
- Gravide under 25 år
- Abortsøkere
- Ved seksuelle overgrep (se eget kapittel)
- Konjunktivitt hos nyfødte

Aktuelle prøvematerialer

Kvinner:

Vagina
Cervix + uretra
Cervix + urin
(Svelg, rectum)

Menn:

Urin (første 4-5 ml)
Uretra
(Svelg, rectum)

Cervixprøve alene anbefales ikke, da man vil miste en del positive.

Vaginalprøver fra kvinner og urinprøver fra menn gjør det mulig for pasienten på enkel måte selv å ta prøve for innsending til analyse på laboratorium.

NB: Aktuelle NAAT er ikke validert for konjunktivalsekret, halssekret eller rektalpenselprøver

Kontroll etter behandling:

Minst 4, helst 5-6 uker etter behandling, da NAAT også påviser døde bakterier.

Mycoplasma genitalium

M. genitalium kan forårsake uretritt hos begge kjønn og cervicitt hos kvinner. Enkelte undersøkelser har vist en assosiasjon med øvre genitalinfeksjoner. Dobbeltinfeksjon med *C. trachomatis* forekommer sjelden.

Indikasjon

- Pasienter med uretritt og cervisitt
 - Spesielt dersom andre patogene mikrober ikke er påvist eller hvor det er behandlingssvikt

Diagnostikk

- NAAT er foretrukket deteksjonsmetode
- Dyrkning er vanskelig og anbefales ikke
- Resistenstesting utføres ikke ved norske laboratorier
- Antistoffanalyser benyttes ikke

Prøvemateriale og transport

- Konferer med laboratoriet som utfører testingen
- Fra menn anbefales første urinporasjon. Hos kvinner er sensitiviteten noe bedre for cervikal- og vaginalprøver enn for urin.
 - Det er viktig at urinen har stått minst to timer i blæren før prøvetaking. De første 5 – 10 ml av urinen sendes til testing (gjelder begge agens).

Ureaplasma urealyticum

Ureaplasma urealyticum kan forårsake uretritt, epididymo-orkitt, postpartum endometritt, chorioamnionitt, spontanabort og prematur fødsel.

Hyppig forekomst av *U. urealyticum* på slimhinner i urogenitaltractus hos friske personer vanskeliggjør tolkningen av positive funn.

Indikasjoner for undersøkelse

- Behandlingssvikt av uretritt, eller ikke påvist andre patogene mikrober
- Mistanke om intrauterin infeksjon

Aktuelle materialer for testing

Urethrasekret, urin, prostataeksprimat, sekret fra fødselskanal, amnionvæske og biopsier

Diagnostikk

- Dyrkning er anbefalt metode for påvisning av *U. urealyticum*
- Kommersielle transport- og dyrkningsmedier
- Kommersielle NAAT er ikke tilgjengelig i Norge
- Noen norske laboratorier har etablert egenprodusert NAAT for påvisning

Humant papillomavirus, HPV

Minst 14 HPV typer, kjent som høyrisiko-HPV (hrHPV), kan gi kreft eller forløperstadier til kreft i livmorhalsen. Unge friske mennesker som smittes blir ofte virusfrie etter kortere eller lengre tid.

Etter infeksjon kan det påvises spesifikt antistoff hos under halvparten, men antistoffbestemmelse brukes ikke i rutinediagnostikken.

Vaksinen som nå tilbys i Norge fra 2009 til 12 år gamle jenter, inneholder HPV-typene 6, 11, 16 og 18. HPV-typene 16 og 18 er hrHPV som kan gi kreft, mens HPV-typene 6 og 11 kan gi genitale vorter. Vaksinen induserer spesifikke antistoff i serum som også skilles ut på slimhinner. Antistoffene er rettet mot overflateproteiner på virus og infeksjon forhindres.

For påvisning av HPV i cervix benyttes i dag kun nukleinsyre-amplifikasjonstester (*nucleic acid amplification tests*; NAAT):

- HPV-DNA tester kan påvise både episomalt og kromosomalt integrert virusgenom
- HPV-RNA (m-RNA) tester kan brukes til å påvise at virusgenom transkriberes. Noen tester kan påvise transkripsjon av onkogene gensekvenser. En negativ HPV-mRNA-analyse utelukker ikke at HPV-DNA er til stede

NAAT må kunne påvise et bredt antall av hrHPV med høy analytisk følsomhet for den enkelte type, jevnfør for eksempel:

Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Meijer CJ et al. Int J Cancer. 2009 Feb 1;124(3):516-20.

Bruken av HPV-NAAT i cervixscreeningsprogrammet i Norge har til nå vært regulert av takster slik det fremgår av poliklinikkforskriften:

Takst 701k (871 for private medisinske laboratorier) kan kreves ved cytologisk diagnose ASCUS (atypical squamous cells of unknown significance) eller LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) og som sekundær test 12 md. etter normal cytologi og positiv HPV-test i triage. Taksten kan bare kreves for kvinner mellom 25 og 69 år. HPV-tester må være CE-merket for bruk i sekundærscreening/triage.

Helse- og omsorgsdepartementet har i mai 2011 kommet med et forslag til endring av denne forskriften som nå er på høring:

Takst 701k (871 for private medisinske laboratorier) kan kreves ved cytologisk diagnose ASCUS eller LSIL og som sekundær test 12 md. etter normal cytologi og positiv HPV-test i triage. Taksten kan bare kreves for kvinner mellom 25 og 69 år. HPV-tester må være CE-merket, påvise minst 12 hr HPV-typer, være grundig validert i randomiserte kliniske studier og internasjonale anbefalinger, samt ha:

- En sensitivitet som ikke er lavere enn 95 % i forhold til Hybrid Capture II
- En spesifisitet som ikke er lavere enn 95 % i forhold til Hybrid Capture II

NAAT vil også kunne komme til anvendelse i følgende situasjoner:

- Oppfølging etter kirurgisk behandling
- Genotyping for å avklare om påvist HPV skyldes persistens eller nysmitte
- Genotyping av påvist HPV i forbindelse med vaksineovervåking

Bruken av NAAT ved primærscreening istedenfor celleprøve for påvisning av hrHPV diskuteres innført i deler av landet.

Fluor vaginalis

Det diagnostiske tilbudet, metodene og indikasjonsstillingen for prøvetaking er ikke mye forandret siden sist Strategirapport nr 5, 1991 i bakteriologi: Bakteriologiske og mykologiske undersøkelser i forbindelse med underlivsprøver.

Innsending av prøver til mikrobiologisk laboratorium er ofte unødvendig. Unntak er mistanke om seksuelt overførbar infeksjon.

Diagnosene soppvaginitt, trikomonasinfeksjon og bakteriell vaginose (BV) kan i mange tilfeller stilles av primærlege basert på følgende kriterier:

- Sykehistorie inklusive risiko for seksuelt overførbar infeksjon (SOI), eventuell bruk av antikonsepsjon og hormoner, graviditet, immunsuppresjon, diabetes
- Inflammasjon i vulva-vagina-cervix? Sår, fissurer, erosjoner?
- Beskrivelse av fluor
- pH måling av materiale tatt fra vaginalvegg
- Våtpreparat med NaCl: Se etter clueceller, leukocytter og *Trichomonas vaginalis* og sopphyfer
- Sniffest og mikroskopi med 10 % KOH: Se etter soppceller og hyfer
KOH løser opp annet materiale/celler, og øker sensitivitet for soppmikroskopi

Aerob dyrkning

Sammenhengen mellom funn av aerobe/fakultativt anaerobe bakterier og fluor vaginalis er dårlig dokumentert for voksne. Indikasjonene for bakteriologisk dyrkning ved fluor vaginalis er få. Dyrkning anbefales ved:

- Fluor vaginalis hos barn (Gruppe A streptokokker (GAS), pneumokokker, *Haemophilus influenzae*)
- Fluor vaginalis etter operative inngrep, nylig gjennomgått abort/ fødsel, nylig spiralinnsetting. Anaerob dyrkning utføres i tillegg dersom biopsi, aspirat eller prøve tatt peroperativt og/eller fra antatt sterilt område
- GAS-dyrkning bør vurderes på kvinner med residiverende genital fluor/problemer, eventuelt ved uttalte symptomer/slimhinneforandringer og negativ mikroskopi mht sopp og clueceller
- Dyrkning på GAS og gule stafylokokker ved sår/erosjoner i genitalia og ved mistanke om toksisk sjokk syndrom (TSS)

Bakteriell vaginose

Bakteriell vaginose (BV) er karakterisert av overvekst av i hovedsak fakultativ og anaerob blandingsflora (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp*, *Peptostreptococci*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium sp.* oa.). Dette medfører reduksjon av antall laktobasiller og forhøyning av pH lokalt. Tilstanden kan oppstå og forsvinne spontant, men er ofte en kronisk eller tilbakevendende tilstand. Forekommer hyppigst hos kvinner i fertil alder, sjeldnere hos menopausale og meget sjelden hos barn.

Diagnose

Dyrkning av *Gardnerella vaginalis* eller anaerobe bakterier har ingen plass i rutinediagnostikken av BV

Diagnosen BV stilles ved tilstedeværelse av minst tre av fire av Amsels kriterier*

Kriterium	Funn
Fluor	Homogen, gråhvit
Lukt (sniffest)	Fiskelukt, øker ved tilsetning av 10 % KOH
pH i vaginalvegg	> 4,5
Mikroskopi av NaCl våtpreparat	Clueceller: Vaginalepitelceller med økt mengde bakterier adherent Fravær av leukocytter

På møtet var det en viss uenighet om laboratoriene bør kunne tilby mikroskopi av vaginalutstryk med gramfarging og Nugents eller Ison-Hay score i tvilstilfeller av BV. Kliniske opplysninger som beskriver fluor, pH og lukt må evt. kreves for å få utført mikroskopi. Nugents metode regnes som gullstandarden. Ison-Hay metoden er også vist å korrelere godt med Amsels kriterier.

Nugents/Ison-Hays metode angir antall bakterier per synsfelt

Score	Lactobacillus morfotype	Gardnerella morfotype	Bøyde stavbakterier (Mobiluncus)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	
4	0	>30	

SUM av de tre kategorier: 0-3: Normal, 4-6: Intermediær, >7: BV

Modifisert Ison-Hay metode

Grad 0	Epitelceller uten bakterier
Grad 1	Normal vaginalflora
Grad 2	Redusert antall laktobasiller + blandet bakterieflora
Grad 3	Kun blandet bakterieflora, svært få eller ingen laktobasiller
Grad 4	Kun grampositive kokker

Grad 0, 1 og 4 fins hos kvinner uten BV

Grad 2 er intermediær og fins ikke hos kvinner med BV etter Amsels kriterier

Grad 3 er konsistent med BV etter Amsels kriterier

Det er utviklet point-of-care tester, speciesspesifikk PCR og dyrkningsteknikker som mer spesifikt kan karakterisere komposisjonen av BV floraen, men per i dag er ikke dette noen etablert del av diagnostikken på verdensbasis.

Diagnosen BV skal primært stilles klinisk av primærlege/gynekolog vha. Amsels kriterier. Det finnes flere kommersielle hurtigtester på markedet, men disse har ikke fått større anvendelse i Norge.

Flere på møtet tok til orde for at mikrobiologiske laboratorier bør tilby mikroskopi av vaginalutstryk, men det var en viss uenighet om dette, og man kom ikke fram til en klar konklusjon.

Dersom behandlende lege ikke greier å stille diagnosen og også har gjort ett eller flere mislykkede terapiforsøk, noe som er ganske vanlig, kan mikrobiologisk avdeling vurdere å tilby diagnostikk.

Da benyttes gramfarging av preparat med Nugents/Ison-Hays score. I tillegg vil en med grampreparat også kunne se forskjellige bakterielle morfotyper, leukocytter og evt. sopp. Det er viktig å kunne tilby dette til enkelte pasienter på utvalgte kliniske opplysninger, istedenfor dyrkning av *Gardnerella vaginalis*. Dyrkning for sopp, *S. aureus* og gruppe-A-streptokokker bør inngå i en slik utredning.

- 1.) Amsel R. et al. Nonspecific vaginitis. Am J Med 1983; 74: 14-22.
- 2.) Nugent RP et al J Clin Microbiol 1991; 29: 297-301
- 3.) Verstraelen H and Verhelst R. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 1109-1124
- 4.) Forsum U et al. APMIS 2002; 110: 811-818

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis gir typisk illeluktende, rikelig, skummende fluor med inflammatoriske slimhinner og ofte punktblødninger; ”*Strawberry cervix*”. Asymptomatisk infeksjon forekommer hos ca 50% av kvinner og oftere hos menn. Sykdommen regnes som seksuelt overførbart. I Norge er forekomsten antatt å være lav.

Indikasjon for testing med tanke på *Trichomonas vaginalis*:

- Barn utsatt for seksuelle overgrep
- Ved klinisk indikasjon ut fra symptomer/funn (se over)
- Menn med uretrittsymptomer der gonoré, *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium* er utelukket
- Ved mistanke om terapivikt (vedvarende symptomer etter behandling)
- Ved rutinemessig testing for SOI hos HIV positive.

Det er sammenheng mellom trichomonasinfeksjon og økt risiko for transmisjon av HIV

Flere laboratorier bør tilby dyrkning og/eller mer sensitive tester på klinisk indikasjon.

Diagnostikk

Kvinner:

Mikroskopi av NaCl-våtpreparat etter motile, flagellerte trichomonader.

Sensitivitet ca 70 % hos kvinner. Ved negativ mikroskopi anbefales prøve fra bakre vaginalfornix hos kvinner til dyrkning eller mer sensitiv test.

Menn:

Mikroskopi mht. *Trichomonas* hos menn anses unødvendig pga dårlig sensitivitet

For menn benyttes dyrkning eller mer sensitiv test. Prøven tas fra uretra tidligst 2 t etter siste vannlating, eventuelt ”*first catch urine*”.

Det fins flere ulike dyrkningsmedier, blant annet Diamonds modifiserte medium.

Gjærsopp

Candida vulvovaginitt (CVV) inndeles i en ukomplisert og en komplisert form. Symptomer og funn er ikke spesifikke for diagnosen.

Ukomplisert CVV	<ul style="list-style-type: none">• Sporadisk eller sjeldne episoder og• Milde til moderate symptomer og• Mistenkt <i>Candida</i>-infeksjon og• Normal, ikke gravid kvinne
Komplisert CVV	<ul style="list-style-type: none">• Residiverende episoder (>4/år) eller• Alvorlige symptomer eller funn eller• Mistenkt eller påvist <i>Candida non-albicans</i> infeksjon eller• Mistenkt eller påvist <i>Candida</i>-infeksjon hos spesielle pasienter (diabetes, alvorlig syk, immunsupprimert, graviditet, andre vulvovaginale tilstander)

Diagnostikk

Ved ukomplisert CVV:

- Klinisk undersøkelse, pH måling fra materiale tatt fra vaginalveggen (ikke i fluor). Som oftest vil pH være normal; <4,5.
- Mikroskopi etter sopphyfer og gjærceller av KOH- våtpreparat
- Dyrkning dersom mikroskopi er negativ
Besvares med vekst av gjærsopp med mengdeangivelse (artsidentifikasjon ikke nødvendig)

Ved komplisert CVV:

- Dyrkning. Uavhengig av resultat fra våtpreparat
Besvares med artsidentifikasjon, mengdeangivelse og eventuelt resistensbestemmelse for midler som kan være aktuelle i behandlingen.

Dyrkning

- Selektive soppmidier inkuberes ved 28-30 grader i minimum 2 dager.
- Kromogene medier kan benyttes til primærutsæd. Inkuberes i henhold til skålproduzentens anvisning.
- Inkubasjonstid forlenges ved kliniske opplysninger om antimykotisk terapi.

Prostatitt

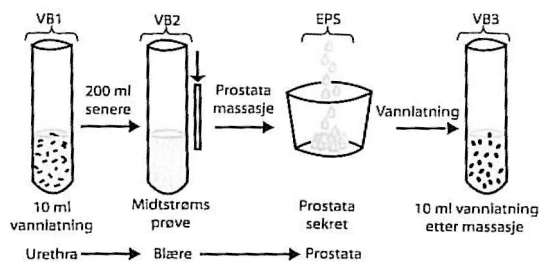
Inndeling av prostatitt er problematisk, men kan klassifiseres i

- Inflammatorisk (antatt ikke-infeksiøs) prostatitt
- Bakteriell prostatitt.
 - Akutt 1 – 5 % av prostatitt
 - Kronisk 5 – 10 % av prostatitt

Diagnostikk

Diagnosen baseres i stor grad på symptomer og klinisk undersøkelse.

For å skille mellom bakteriell og inflammatorisk prostatitt brukes funn av bakterier og leukocytter i fraksjonert urin, VB1-3 (*voided bladder urine*) og EPS (*expressed prostatic secretion*) som parametere. Se figur som angir 4-glassprøven for lokalisering av infeksjoner i nedre urinveier:



Direkte mikroskopi av EPS og urin, dyrkning av EPS, urin og uretrapensel på konvensjonelle og eventuelt tilpassede rike medier
Molekylærbiologisk metodikk kan være et viktig supplement på grunn av relativt stor forekomst av ikke dyrkbare agens.

Funn

Vanligste

- *Enterobacteriaceae*
- Enterokokker
- *C. trachomatis*
- *T. vaginalis*
- *U. urealyticum*

Andre

- Anaerobe bakterier

- *N. gonorrhoeae*
- *C. glucuronolyticum*

Det er omdiskutert om funn av koagulase negative stafylokokker i EPS er uttrykk for infeksjon i prostata eller kontaminering av ytre uretra.

Spiral med fokus på aktinomykose

Infeksjoner ved spiralbruk forekommer i dag sjelden. Ved langvarig spiralbruk kan aktinomykose med langsomt progredierende abscess- og fisteldannelse utvikles. ”Svovelkorn”-dannelse med filamentøse, grampositive mikrober anses som typisk for aktinomykose.

Klassisk aktinomykose forårsakes hyppigst av *Actinomyces israeli*, men også andre actinomycesarter, som *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. gerencseriae*, kan være aktuelle.

Diagnostikk

Ved mistanke om aktinomykose hos langtids spiralbrukere, må aspirater eller biopsier tas fra infeksjonsfokus. *Actinomyces* påvises ved anaerob dyrkning på fast medium med metronidazol-lapp, i minimum 7 dager. Identifisering av *Actinomyces* og resistensbestemmelse med MIC-måling utføres. Eventuelt funn i blandingsflora tillegges også vekt.

Spiral som prøvemateriale:

Vanlig aerob og anaerob dyrkning 2 dager med tanke på agens som gir akutte infeksjoner. Unntaksvis kan langtidsdyrkning med tanke på *Actinomyces* vurderes.

Cervixsekret

Dyrkning med tanke på *Actinomyces* bør ikke utføres siden periodevis kolonisering med *Actinomyces* forekommer normalt

Behandling

Actinomyces er penicillinfølsom. Langvarig behandling kan være aktuelt

Seksuelle overgrep

Det henvises spesielt til kapitlet ”Seksuelle overgrep” i Veileder for akutt pediatri 2007. Norsk barnelegeforening og ”Overgrepsmottak” i Veileder for helsetjenesten 2007. Sosial- og helsedirektoratet.

Prøvetaking

Prøvetaking må holde i en rettssak. To personer bør derfor attestere at prøver er riktig tatt, merket, oppbevart og sendt. Undersøkelse av overgriper, hvis tilgjengelig, er basert på frivillighet.

Aktuelle undersøkelser

Fra genitalia

- *Chlamydia trachomatis* NAAT
- *Mycoplasma genitalium* NAAT
- *Neisseria gonorrhoeae*, dyrkning

Barn:

- *Trichomonas vaginalis*, mikroskopi, eventuelt dyrkning

Voksne på indikasjon utflod, lukt etc:

- *Trichomonas vaginalis* mikroskopi og dyrkning,
- Sopp dyrkning

Fra urin (førstestråle)

- *Chlamydia trachomatis* NAAT
- *Mycoplasma genitalium* NAAT

Fra rectum

- *Chlamydia trachomatis* NAAT
- *Mycoplasma genitalium* NAAT
- *Neisseria gonorrhoeae*, dyrkning

Fra fauces

- *Neisseria gonorrhoeae*, dyrkning
- (*Chlamydia trachomatis* NAAT / *Mycoplasma genitalium* NAAT)

Fra sår

- Herpes simplex virus NAAT

Serologiske analyser

- HBs-antigen
- Anti-HBcore
- Anti-HBs
- Anti-HCV
- HIV Combo test (antigen + antistoff)
- Syfilis

Dersom kort tid etter overgrep: Nye prøver etter 2-4 uker og gjentatt serologi etter 3 måneder. Ved positive funn bør diagnose bekreftes med alternativ metode og kontrollprøve. Sikker tolkning av funn i relasjon til smitteoverføring kan være vanskelig

Diagnostisk for seksuell kontakt eller seksuelt overgrep hos barn

- *Neisseria gonorrhoeae* dyrket fra anus, genitalia, fauces på et barn etter neonatalperioden
- Bekreftet syfilis (når kongenitt og perinatal infeksjon er utelukket)
- *Trichomonas vaginalis* påvist hos barn >1 år
- *Chlamydia trachomatis* påvist fra anogenitalt område hos barn >3år
- Positiv serologi for HIV (når perinatal-, blod- og nålestikkstransmisjon er utelukket)

ABSTRAKTER

Hva vet vi om belastningen av SOS? Hvilke trender tegner seg?

Globale og nasjonale

Hans Blystad, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Generell epidemiologisk situasjon seksuelt overførbare infeksjoner

De vanligste seksuelt overførbare infeksjonene i Norge i dag er klamydiainfeksjoner, genital herpes og papillomavirusinfeksjoner. Klamydiainfeksjon har, i likhet med i andre land, økt betydelig i Norge de senere årene, fra rundt 12 000 tilfeller årlig på 1990-tallet til vel 23 000 tilfeller i 2008. Det er særlig unge under 25 år som smittes og økningen av klamydia reflekterer høy seksuell aktivitet, hyppig partnerbytte og lav kondombruk. Om lag 300 kvinner blir hvert år sterile som følge av klamydiainfeksjon. Genital herpes og papillomavirusinfeksjoner overvåkes ikke i Norge gjennom MSIS. Den reelle forekomsten er derfor ikke kjent. Gonoré og syfilis er sykdommer under god kontroll i den generelle befolkning. Gonoré har blitt et økende problem de senere årene blant menn som har sex med menn (MSM) og menn som har seksuell kontakt i utlandet. Gonorébakteriens evne til å utvikle resistens mot antibiotika representerer imidlertid en økende utfordring i behandlingen av sykdommen. De siste 10 årene er det også et økende problem med syfilis blant MSM, også blant hiv positive.

Oversikt meldingsplikt og tendenser nasjonalt og internasjonalt

Sykdom	Meldte tilfeller MSIS 2009	Tendens Norge	Tendens globalt
Gonoré	268 (hetero 168, homo 95, ina 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Sterk øking blant MSM siste årene, også blant HIV+ siden 1997 • Økende resistensproblemer • Flere og flere tilfeller diagnostisert med nukleinsyrepåvisning • Mest utenlandssmitte fra Sørøst Asia 	<ul style="list-style-type: none"> • Økning blant MSM i de fleste vesteuropeiske land • Fremdeles høy forekomst i nærområder (Russland, baltiske land)
Syfilis	76 (hetero 7, homo 69)	<ul style="list-style-type: none"> • Sterk økning blant MSM også blant HIV+ siden 1998 • Antagelig mye oralsexsmitte blant MSM 	<ul style="list-style-type: none"> • Økning blant MSM i de fleste vesteuropeiske land • Fremdeles høy forekomst i nærområder (Russland, baltiske land)
Genital klamydia	22754	Økning siste årene, mulig noe nedgang 2009	Vanligste SOI i Europa, men dårlig overvåking i de fleste land
Bløt sjanker	Ikke meld. pliktig	Svært uvanlig da som importsmitte	Sjelden i Europa, mer vanlig i tropiske strøk
Granuloma inguinale	Ikke meld. pliktig	Svært uvanlig da som importsmitte	Mindre forekomst i endemisk (tropiske og subtropiske) områder senere årene
Herpes simplex	Ikke meld.	Ca 70 % av seksuelt aktive vil få	-

	pliktig	en HPV-infeksjon i livet	
HPV infeksjon	Ikke meld. pliktig	-	-
Genital mykoplasma	Ikke meld. pliktig	Ukjent forekomst i Norge	Ukjent
Trikomonas	Ikke meld. pliktig	Uvanlig i Norge i dag	Vanlig globalt, høy forekomst Russland og baltiske land
Venerisk lymfogranulom	Ikke meld. pliktig	4 tilfeller av LGV blant MSM påvist 2006	Utbrudd av LGV blant MSM (ofte HIV+) i flere europeiske land

* MSM: menn som har sex med menn

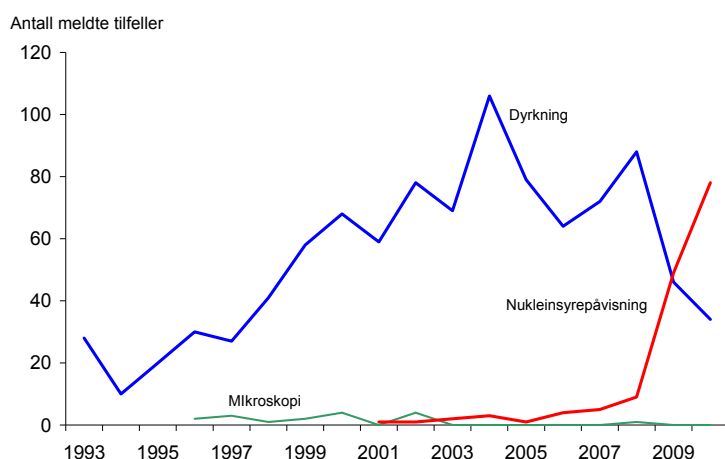
Økende bruk av DNA-amplifiseringstester (PCR) ved gonorédiagnostikk

Siden 2001 årene er det observert en økende bruk av DNA-amplifiseringstester (PCR) for gonorédiagnostikk på bekostning av dyrkningsprøver i meldingene vi får til MSIS. Dette er særlig hos menn som har sex med menn (MSM) og vanligvis hals- eller anusprøver, ofte asymptomatiske. I 2010 (per 10.8) ble det til MSIS meldt 109 gonorétilfeller som primært er diagnostisert med PCR og 105 tilfeller diagnostisert med dyrkning. Ca. 70 % av tilfellene diagnostisert med PCR var hos MSM, og av disse ble ca 65 % oppgitt til å være asymptomatisk. MSIS-systemet kan i praksis ikke identifisere tilfeller som primært er diagnostisert med PCR og senere bekreftes med dyrkning. Grunnen til dette er meldingene er anonymisert.

Økende bruk av PCR i gonorédiagnostikk gir følgende utfordringer:

- Hvor gode er PCR testene, hvor stor er sjansen for falske positive i en lavprevalenspopulasjon?
- Kun bruk av PCR gir ikke resistensbestemmelse.

Figur 1. Gonoré blant menn som har sex med menn meldt MSIS 1993-10.8.2010 etter diagnostisk metode



Tabell 1. Gonoré diagnostisert med nukleinsyrepåvisning meldt MSIS 2001-10.8.2010 etter laboratorium

	Ahus	Fürst	Andre	Totalt
2001	35			35
2002	12			12
2003	10			10
2004	16		1	17
2005	21			21
2006	19			19
2007	15		3	18
2008	27	6	1	34
2009	32	54		86
2010 (per.10.8)	11	98		109
Totalt	198	158	5	361

Gonoréresistens

Andelen meldte gonorétilfeller der det er utført resistensundersøkelse som er rapport til MSIS har gått ned fra 82 % av alle meldte tilfeller i 2008 til 66 % i 2009. Av de 177 tilfellene meldt i 2009 hvor det foreligger resistensbestemmelse hadde 122 (69 %) av pasientene infeksjon med resistente gonokokker. Av disse hadde 25 beta-laktamaseproduserende gonokokker, 57 hadde kinolonresistente gonokokker og 40 hadde gonokokker med begge resistensformer. Av de 122 pasientene var 63 smittet i Norge, mens hyppigste smittested for de som var smittet i utlandet var Asia, med 40 tilfeller.

Standardbehandling for ukomplisert urogenital gonoré i Norge er per i dag engangsdose med kinoloner til ikke-gravide. I løpet av høsten vil det bli foretatt en vurdering i samarbeid med Antibiotikasenteret for primærmedisin og andre fagmiljøer om man bør endre standardbehandling til ceftriakson eller cefixim som mange land allerede har gjort.

Genitale sår

Harald Moi, Olafiaklinikken, Oslo Universitetssykehus, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

Følgende seksuelt overførte infeksjoner (SOI) kan gi genitale sår:

- Genital herpes av HSV-1 eller HSV-2
- Syfilis
- Lymphogranuloma venereum
- Chancroid (ulcus molle)
- Granuloma inguinale (Donovanose)

Andre årsaker til genitale sår:

- Ulcus vulvae acutum
- Aftøse sår
- Mb Behçet
- Mb Crohn
- Bowenoid papulose
- Mb Bowen
- Erythroplasia Queyrat
- Erosiv lichen planus
- Pemphigus vulgaris
- Pemphigoid
- Fixed drug eruption
- Erythema multiforme – Stevens-Johnson syndrom
- Traumatiske sår

Genital herpes

Primær genital herpes må diagnostiseres klinisk, og peroral antiviral behandling må startes snarest mulig uten å vente på prøvesvar.

Laboratoriediagnose

Primær genital herpes

Diagnosen må sikres med prøve fra sårbutikk til nukleinsyreampifikasjonstest (NAAT) eller dyrking. Funn av HSV-1 gir bedre prognose med færre senere utbrudd. Direkte immunfluorescens eller Tzanck smear anbefales ikke.

Residiverende herpes

Prøve for NAAT eller dyrking bør tas fra utbrudd hvis ingen slik prøve er blitt tatt tidligere.

NAAT har høy sensitivitet, og prøve kan tas også fra mistenkte herpes sår som er i ferd med å tørke inn. Prøve for herpesvirus er ikke indisert fra asymptomatisk pasient, selv om der er hyppige utbrudd i anamnesen. Det er ikke indisert å ta prøver for HSV fra asymptomatiske gravide kvinner

Typespesifikk antistofftest

- Antistoffer mot HSV-2 indikerer latent smitte. Antistoffer mot HSV-1 eller mot samleantigen for HSV gir ingen informasjon om genital herpes
- Ikke indisert som screeningstest for SOI
- Kan brukes for å differensiere mellom primær herpes (ingen antistoffer mot påvist HSV type) og utbrudd fra etablert infeksjon som har utviklet antistoffer
- Kan være nyttig ved anamnese på residiverende herpes, der forsøk på virusdeteksjon har vært negative
- Herpesserologi fra asymptomatisk gravid kvinne er ikke indisert, men kan være nyttig hvis partner har residiverende herpes. Hvis kvinnen ikke har antistoffer mot mannens HSV type, må de være ekstra varsomme så ikke hun får en primær herpesinfeksjon
- Seksualpartner til pasient med residiverende herpes for å se om partner er smittet

Antistofftester

- Test som kan påvise antistoffer mot glykoprotein gG1 og gG2 må brukes
- Antistofftester som ikke er typespesifikke er uten verdi
- Western Blot er gullstandard, men er for ressurskrevende i rutinediagnostikk
- Det finnes mange kommersielle HSV typespesifikke tester, med varierende sensitivitet og spesifisitet. Ingen EIA-tester har 100 % spesifisitet. Prediktive verdien av en positiv test kan derfor være lav, særlig hvis den brukes i populasjoner med lav prevalens. Derfor bør herpesserologi bare brukes hvis sannsynligheten for positiv test er temmelig høy
- For å minke risiko for falskt positive, kan cut off verdien økes. Eventuelt kan gråsoneverdier testes om med en annen test for verifisering
- Typespesifikk IgG kan påvises 2 uker til 3 måneder etter første symptom på primærutbrudd. Hvis virus ikke er blitt påvist og HSV serologi er negativ, kan ny serologi etter 3 måneder demonstrere serokonversjon
- Typespesifikk IgM øker mulighet til tidlig deteksjon av antistoffer, men benyttes ikke i rutinediagnostikk

Syfilis

Primær syfilis

Påvisning av *Treponema pallidum*

- Mørkefelt
 - Mørkefeltmikroskopi er vanskelig, med lav sensitivitet. Såret renses forsiktig med fys. saltvann, det får ikke blø. Litt sekret klemmes ut fra sårbunnen og føres over på et objektglass med litt saltvann. Dekkglass legges på før mikroskopering i mørkefelt. Funn av typiske bevegelige spirocheter fra genitalt sår har høy spesifisitet
- Direkte immunfluorescens
 - Er blitt brukt tidligere, men har lav sensitivitet og spesifisitet
- NAAT
 - PCR for påvisning av *T pallidum* fra primærsår har høy sensitivitet og spesifisitet. Det er få laboratorier som utfører testen. Den kan ev kombineres med PCR for HSV og for *Haemophilus ducreyi*
- Serologi
 - Primær syfilis
 - Det kan ta 1-2 uker etter oppkomst av det primære såret før serokonversjon
 - Sekundær og latent syfilis
 - Serologi er alltid positiv. For rask diagnostikk kan hurtigtest være nyttig. Den kan imidlertid ikke skille mellom tidligere behandlet infeksjon og resmitte.

Lymphogranuloma venereum (LGV)

LGV forårsakes av *Chlamydia trachomatis* type L1, L2 og L3, biovar LGV av *C trachomatis*. Debuterer med et genitalt sår som går i spontan regress i løpet av få dager, og ofte ikke merkes. Tradisjonelt en tropisk kjønnsykdom, men er nå endemisk i Europa blant menn som har sex med menn (MSM), særlig hiv-positive. Den vanligste formen blant MSM er Mb. Crohn liknende kolitt. LGV gir ofte symptomatisk kolitt, men kan være asymptomatisk.

Laboratoriediagnose

LGV blir påvist ved positiv LGV biovar spesifikk *C trachomatis* DNA fra et anogenitalt sår, fra rektum hvis rektal LGV mistenkes, eller fra en LGV mistenkt inguinal lymfekjertel (bubo).

Kommersielle klamydiatester er ikke akkreditert for prøve fra anus, men der er god evidens for at sensitivitet og spesifisitet er tilfredsstillende fra anus. Prøven kan tas blindt med en pinne opp i analkanalen, eventuelt som selvtest.

Pos NAAT for *Chlamydia trachomatis* fra anus på MSM må typebestemmes for å påvise biovar LGV. Det er særlig viktig ved symptomatisk proktitt. Rektal LGV kan imidlertid være symptomfri. Derfor bør alle positive NAAT for *C trachomatis* fra anus på MSM typebestemmes.

Behandling

3 uker doxycyklin 200 mg daglig anbefales for behandling. Kontrollprøve bør tas ca 5 uker etter påbegynt behandling.

Chancroid

Chancroid forårsakes av *Haemophilus ducreyi*. Noen dager etter smitte oppstår ømme papler, som raskt utvikler seg til smertefulle, underminerte sår, med smertefulle inguinale lymfekjertler. Svært sjelden i Norge.

Klinisk diagnose

Følgende kriterier må oppfylles:

- Ett eller flere smertefulle genitale sår
- Negativ mørkefelt for *T pallidum*, og negativ syfilisserologi 1-2 uker etter sårdebut Alternativt negativ NAAT for *T pallidum* fra såret
- Sårenes utseende typisk for chancroid, sammen med store, myke, ømme inguinallymfekjertler (bubo)
- Negativ HSV diagnostikk

Laboratoriediagnose

Vanskelig å dyrke, norske laboratorier har ikke metoder for det. Serologi kan ikke brukes

NAAT

Det er utviklet flere in-house PCR, og noen laboratorier, f. eks Sahlgrenska i Göteborg, tilbyr multipleks PCR for *H ducreyi*, *T pallidum* og HSV.

Behandling

Azitromycin 1 gram som engangsdose, alternativt ceftriakson 250 mg i.m. Sårene skal gå i regress i løpet av en uke. I så fall trengs ingen kontrollprøve.

Donovanose

Granuloma inguinale eller Donovanose er neppe en aktuell diagnose i Norge.

Forårsakes av *Calymmatobacterium granulomatis*. Basert på fylogenetisk likhet med *Klebsiella* sp, er det foreslått å reklassifisere organismen til *Klebsiella granulomatis* comb nov, men det er ennå omdebattert. Organismen er gramnegativ fakultativ aerob.

Klinisk diagnose

Inkubasjonperiode omkring 50 dager. Papler som går over til ulcera som gradvis blir større.

Histologien er typisk med store mononukleære celler som inneholder gramnegative Donovanlegemer

Laboratoriediagnose

- In-house PCR er utviklet
- Mulig å dyrke på spesialmedier. Blir ikke utført i Norge

Behandling

Azitromycin 1 gram ukentlig, alternativt 500 mg daglig, til sårene går i regress. Det kan ta noen uker.

Andre årsaker til genitale sår

Ulcus vulvae acutum og aftøse sår

Unge jenter, ofte innen seksualdebut, kan utvikle raskt progredierende, smertefulle genitale sår. Uten behandling kan de forårsake mutilerende arr. Noen tilfeller kan kobles til EBV infeksjon, med positiv akutt serologi og påvisning av EBV fra de genitale sårene, men ofte kan ingen etiologi påvises. Behandles med en kortvarig, høydosert prednisolonkur. Residiverende sår, som ofte også kommer i munnen, kan være aftøse sår.

Syfilis

Martin Steinbakk,

Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tabell 1. Inndeling av *Treponema pallidum*, sykdomsgrupper og utbredelse

Mikrobe	Sykdom	Forekomst	Vanligste debutalder	Smittevei	Congenital infeksjon
<i>Treponema pallidum</i> ssp. <i>pallidum</i>	Venerisk syfilis	Verdensomspennende	Ungdom, voksne	Seksuell kontakt	Ja
<i>Treponema pallidum</i> ssp. <i>endemicum</i>	Endemisk syfilis (bejel, dichuchwa)	Tørre områder i Afrika og Midt-Østen	Barn	Hudkontakt	Nei
<i>Treponema pallidum</i> ssp. <i>pertenue</i>	Yaws (frambesia, pian) rammer hud, benvev og ledd	Tropiske områder (Afrika, Syd-Amerika, Karibien, Indonesia)	Barn og voksne	Slimhinne	Sjelden
<i>Treponema carateum</i>	Pinta (carate, cute)	Tørre og varme områder i Mellom- og Syd-Amerika	Barn og ungdom	Hudkontakt	Nei

Tabell 2. Symptomer og tegn

Stadium	Klinisk manifestasjon	Inkubasjonstid
Primær	Sjanker, regional lymfeknutesvulst	3 uker (3-90 dager)
Sekundær	Utslett, feber, sykdomsfølelse, lymfadenopati, slimhinnesjones, condyloma lata, hårfavfall, meningitt, hodepine, uveitt, retinitt	2-12 uker (2 uker- 6 mnd)
Latens	Asymptomatisk	Tidlig < 1 år Sen ≥ 1 år
Tertiær		
Kardiovaskulær syfilis	Aortaaneurisme, aortainsuffisiens, stenose av ostier til coronarkar	10-30 år
Neurosyfilis	Varierer fra asymptomatisk til symptomer med hodepine, vertigo, personlighetsforandring, demens, ataxi, Argyll-Robertsons pupille	<2 år – 20 år
Gumma	Granulom i alle organer mulig, manifestasjon avhenger av lokalisasjon	1-46 år (vanligst 15 år)
Medfødt syfilis		
Tidlig	2/3 kan være asymptomatiske Fulminant disseminert sykdom, mukokutane lesjoner, osteokondritt, anemi, hepatosplenomegali, neurosyfilis.	Start < 2 år
Sen	Interstitiell keratitt, lymfadenopati, hepatosplenomegali, ben, anemi, Hutchinsons tenner, neurosyfilis	Persistens > 2 år etter fødsel

Tabell 3. Sensitivitet og spesifisitet for ulike metoder til påvisning av *Treponema pallidum* antigen (Peeling RW and Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bulletin World Health Organization 2004; 82:439-46)

Kriterium	Pasienter som kommer med en lesjon (sår)		
	Mikroskopi Mørkefeldt	Mikroskopi Antigen-påvisning (DFA- TP)	DNA-påvisning (PCR)
Sensitivitet	74-86%	73-100%	91%
Spesifisitet	85-97%	89-100%	99%
Grad av kompleksitet	Enkel	Moderat kompleks	Kompleks
Utstyr	Lysmikroskop	Fluorescens mikroskop	Microfuge, PCR-maskin, PC og data-tilkopling. Reagenser krever kjøleskap/fryser
Grad av opplæring	Betydelig	Moderat	Betydelig
Kostnad	USD 0,40	USD 3,0	USD 14,0
Kommentar	Levende mikrober	Kan gjøres på døde mikrober	Skiller ikke mellom <i>T. pallidum</i> og <i>T. pertenue</i> Kan påvise ned til ca 10 mikrober per prøve

2) Kriterier for diagnose (se også Manual of Clinical Microbiology 9. utg s. 995)

Kliniske tegn på syfilis er svært variable og diagnosen baserer seg oftest på serologi eller seksuell kontakt med partner med smitteførende syfilis. Påvisning av treponemer ved mørkefelt-mikroskopi (kan ikke brukes ved lesjon i munnhule eller rectum) i primær (sjanker) og ev. sekundærstadium (hud eller slimhinnelesjon).

RPR er nyttig for å vurdere effekt av behandling, men pga manglende spesifisitet (falske positive resultat hos bl.a. gravide, ved autoimmune sykdommer og noen infeksjoner) og sensitivitet (kan være negativ både i tidlig og sen fase), er den neppe egnet til screeningformat i Norge. De fleste treponematester er ganske spesifikke, men noen ELISA IgG tester har (for mange?) falske positive reaksjoner. TPPA synes å være både spesifikk og sensitiv. En nylig utviklet immunoblot test (Inno-Lia) er lovende og kan kanskje brukes til å støtte diagnose ved mistanke om falske positive ELISA IgG-tester.

Risikofaktorer

- Person som har hatt seksuell kontakt med person med syfilis
- MSM
- Sex-arbeider
- Hjemløse
- Injiserende stoffmisbrukere
- Person med multiple seksualpartnere
- Personer som tidligere har hatt syfilis eller annen SOS eller har HIV
- Personer som kommer fra område/land med høy prevalens av syfilis

Seksualpartnere til en person nevnt ovenfor

Screening

Treponemal (spesifikk) test f. eks. EIA eller TPPA

Verifisering og/eller **oppfølging** av behandling

Non-treponemal test (f. eks. RPR) – nødvendig for å følge effekt av behandling

Treponemale (spesifikke tester)

EIA IgM (og RPR) for diagnostikk av aktuell infeksjon EIA

IgG og TPPA for diagnostikk av gjennomgått infeksjon Immunblot

IgG for diagnostikk av gjennomgått infeksjon Diagnostikk av

neurosyfilis (ratio-bestemmelse og ev. VDRL)

3) Oppfølging

Det er viktig med "korrekt" titer fra oppstart av behandling (særlig ved tidlig syfilis hvor titer kan endre seg i løpet av noen få dager/uker).

Etter behandling skal alle pasienter følges med kvantitativ RPR. RPR bør falle minst 2 titertrinn (4-folds reduksjon i titer) innen 6 mnd etter behandling for primær og sekundær syfilis og innen 12-24 mnd etter behandling av latent eller senstadieinfeksjon.

Mistanke om nysmitte Ny prøve om 3-4 uker

Kontroll ved behandling Prøve like før behandlingsstart, deretter prøve etter 3 og 6 måneder for syfilis i tidlige stadier og etter 12 og 24 mnd for syfilis i sene stadier

Oppfølging av nyfødte Ved fødsel, 3, 6 og 9 mnd (om ikke negativt resultat tidligere)

Nyfødte mister maternelt overførte antistoff vanligvis innen 6 mnd og senest etter 12-16 mnd

Neurolues Må alltid mistenkes ved manglende titerfall i RPR og uklare symptomer fra CNS. Noen hevder at spinalvæskeundersøkelse alltid bør gjøres i sen latensfase og hos HIV-positive personer.

4) Referansefunksjon

Bekreftede eller avkreftede positive eller usikre resultater lokalt. Benytter et bredt batteri av tester (reagintest, TPPA, IgG og IgM samt line blot). Bør også etablere PCR som kan bidra til påvisning av T. pallidum i vev og/eller vevsvæsker. Aktuelt med genteknologi for å påvise ev. antibiotikaresistens? (Makrolidresistens vanlig noen steder).

5) Indikasjon?

Det er viktig at laboratoriet tenker på syfilis som mulig etiologi ved ulike lidelser også når henvisende lege ikke spesifikt nevner syfilis. Dette gjelder både ved symptomer/tegn som mer spesifikt henspiller på mulig seksuelt overført sykdom (engstelig for kjønnssykdom, genitalt sår, ubeskyttet sex og uklare sykdomsplager) og ved mer uklare lidelser.

6) Metode for spinalvæskeundersøkelse

Ratio-bestemmelse ved bruk av TPPA og ev. bestemmelse av barrieresvikt.

Ratio TPPA serum/spv ≥ 200 taler mot lokal produksjon av treponema-antistoff i spinalvæske og taler samtidig mot barrieresvikt (negativt resultat). Ratio < 200 kan tyde på lokal produksjon eller være uttrykk for barrieresvikt. Barrieresvikt kan undersøkes med måling av antistofftiter mot RSV i serum og spinalvæske (ratio < 100 er patologisk og tyder på barrieresvikt).

TPPA ratio < 200 (serum/spv) og RSV ratio > 100 (serum/spv) er forenlig med produksjon av treponema-antistoff i spinalvæske og tyder på neurosyfilis. Ved patologisk RSV-ratio (< 100) kan dette forhold ikke vurderes (barrieresvikt).

I klassisk litteratur anbefales reagintest (WR eller VDRL) på spinalvæske, men metodene er generelt lite sensitive selv om spesifisitet ved positiv test er god.

7) Geografiske perspektiver

Forekomst av syfilis øker på verdensbasis med rapport om utbrudd både fra USA og kina. Økningen sees særlig blant sex-arbeidere, MSM og blant enkelte andre grupper f. eks. i indianerreservater. Det angis at det særlig i Midtøsten fødes forholdsvis mange barn med kongenitt lues.

8) Ikkeveneriske treponematoser

Se tabell 1 i innledning. Serologi kan ikke skille, men sykdommene krever også behandling

9) Gravide

Mange vestlige land anbefaler screening av alle gravide (det fødes årlig mellom 750 000 og 1 000 000 barn med kongenitt lues). Norge anbefaler bare screening av utvalgte grupper (særlig nevnt er kvinner fra tidligere Øst-Europa). Ved ubehandlet syfilis er insidens av fosterdød og død i nyfødtp perioden hhv. 25% og 14%. Med økende forekomst bør rutinescreening igjen anbefales.

10) Innvandrere

Forekomst av både venerisk og ikke-venerisk treponematose er betydelig høyere i innvandrerbefolkning enn i de fleste etnisk norske grupper. Ofte er personen selv usikre på diagnose og behandling. Med tanke på at 15-40% av ubehandlet syfilis vil progrediere til senstadium-sykdom anbefales det at alle får tilbud om screening og behandling.

Merk at syfilis i primær, sekundær og tidlig latens kan være smitteførende og derfor bør meldes. Hvorvidt også syfilis i senere stadier bør meldes er jeg usikker på, men også personer med slikt stadium av sykdom bør vurderes for om de tidligere er adekvat behandlet og ev. tilbys ny behandling (3 ukentlige doser med benzatin-penicillin)

Fra: Institute of Health Economics, Alberta , Canada

Table 1: Overview of treatment for syphilis

Stage	Preferred treatment	Alternative treatment for penicillin-allergic patients
<p><i>All non-pregnant adults</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary • Secondary <p>Early latent (<1 year duration)</p>	<p>Benzathine penicillin G 2.4 million units IM as a single dose* <i>[A-II; A-III for HIV-infected individuals]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 100 mg PO bid for 14 days <i>[B-II]</i> <p>Alternative agents (to be used in exceptional circumstances)[†]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 1 g IV or IM daily for 10 days <i>[B-II]</i>
<p>Pregnant women</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary • Secondary[†] • Early latent (<1 year duration) 	<p>Benzathine penicillin G 2.4 million units IM as a single dose <i>[A-II]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • There is no satisfactory alternative to penicillin for the treatment of syphilis in pregnancy; insufficient data exist to recommend ceftriaxone in pregnancy • Strongly consider penicillin desensitization followed by treatment with penicillin <i>[A-III]</i>
<p><i>All non-pregnant adults</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Late latent syphilis • Latent syphilis of unknown duration • Cardiovascular syphilis and other tertiary syphilis not involving the central nervous system 	<p>Benzathine penicillin G 2.4 million units IM weekly for 3 doses <i>[A-II]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consider penicillin desensitization • Doxycycline 100 mg PO bid for 28 days <i>[B-II]</i> <p>Alternative agents (to be used in exceptional circumstances)[†]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 1 g IV or IM daily for 10 days <i>[C-III]</i>
<p><i>Pregnant women</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Late latent syphilis</i> • <i>Latent syphilis of unknown duration</i> • <i>Cardiovascular syphilis and other tertiary syphilis not involving the central nervous system</i> 	<p>Benzathine penicillin G 2.4 million units IM weekly for 3 doses <i>[A-II]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • There is no satisfactory alternative to penicillin for the treatment of syphilis in pregnancy; insufficient data exist to recommend ceftriaxone in pregnancy • Strongly consider penicillin desensitization followed by treatment with penicillin <i>[A-III]</i>

Table 1 continued.

Stage	Preferred treatment	Alternative treatment for penicillin-allergic patients
All adults <ul style="list-style-type: none"> • Neurosyphilis 	Penicillin G 3–4 million units IV q 4 h (16–24 million units/day) for 10–14 days [A-II]	<ul style="list-style-type: none"> • Strongly consider penicillin desensitization followed by treatment with penicillin • Ceftriaxone 2 g IV/IM qd x 10–14 days [B-II]
Congenital syphilis ³⁴	Early (<1 month) Crystalline penicillin G 50,000 units/kg IV every 12 hours for the first week of life and every 8 hours thereafter for 10 days of total therapy [A-II]	
	Late (≥1 month) Crystalline penicillin G 50,000 units/kg IV every 6 hours for 10–14 days [A-II]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>If no neurologic involvement and normal CSF: benzathine penicillin G 50,000 units/kg IM (max 2.4 million units) weekly for 3 successive weeks [B-II]</i> • No data are available to recommend penicillin alternatives in the case of penicillin allergy
Epidemiological treatment of sexual contacts in the preceding 30 days to primary, secondary and early latent syphilis [§]	<i>Benzathine penicillin G 2.4 million units IM as a single dose [B-II]</i>	See comment below on Azithromycin

*Some experts recommend three weekly doses (total of 7.2 million units) of benzathine penicillin G in HIV-infected individuals.

†The efficacy data supporting the use of these agents is limited and, as such, should only be used in exceptional circumstances and when close patient follow-up is assured.

‡Secondary syphilis in late pregnancy (>20 weeks gestation) should be treated with two doses of benzathine penicillin G 2.4 million units given 1 week apart (see note under Pregnancy below).

§If sexual contact is unreliable or unable to test, then epidemiological treatment should be strongly considered.

|| Azithromycin

In light of recent reports of failure of azithromycin for the treatment of early syphilis and the rapid development of azithromycin resistance in *T. pallidum*, this agent should not be routinely used as a treatment option for early or incubating syphilis unless adequate and close follow up can be ensured, and only in jurisdictions where little to no azithromycin genotypic resistance in *T. pallidum* has been demonstrated. It should be noted, however, that at the present time very limited Canadian data on the prevalence of Azithromycin resistance in *T. pallidum* is available.

LITTERATUR

LaFond and Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 29-49

Eccleston K, Collins L and Higgins SP. Primary syphilis. Int J STD & AIDS 2008; 19: 145-51

Brown DL and Frank JE. Diagnosis and Management of Syphilis. American Family Physician 2003; 68: 2383-90

Normalization of Serum Rapid Plasma Reagin Titer Predicts Normalization of Cerebrospinal Fluid and Clinical Abnormalities After Treatment of Neurosyphilis. Clin. Infect. Dis. 2008; 47:893-899

Neurosyphilis: Diagnosis and Response to Treatment (editorial). Clin. Infect. Dis. 2008; 47:900-902.

Peeling RW and Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bulletin World Health Organization 2004;82:439-46

Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Helsedirektoratet 2008.

http://www.helsedirektoratet.no/seksuell_helse/publikasjoner/retningslinjer_for_svangerskapsomsorgen_19103
(fullversjon)

Overview of the treatment of syphilis. Institute of Health Economics, Alberta , Canada

<http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-EIA-IHE-FinalSTE.pdf>

Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Diseases (updated 2010) www.publichealth.gc.ca/sti ISBN : 978-1-100-14957-8

Lam TK, Lau HY, Lee YP, Fung SM, Leung WL and Kam KM. Comparative evaluation of the INNO-LIA syphilis score and MarDx Treponema pallidum Immunoglobulin G Marblot test assays for the serological diagnosis of syphilis. Int J STD & AIDS 2010; 21: 110-13

Wicher K, Horowitz HW and Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millenium. Microbes and Infection 199; 1: 1035-49.

Cole MJ and Parry JV. Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 705

HAEMOPHILUS DUCREYI (ULCUS MOLLE) OG KLEBSIELLA GRANULOMATIS

Arvid Nilsen, Hudavdelingen, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen.

Chancroid (ulcus molle)

Etiologi: *Haemophilus ducreyi*

Forekomst: Meget sjelden hos oss.

Afrika, Sørøst-Asia, avtagende hyppighet.

Inkub. tid: 3-7 dager.

Lokalisasjon: Genitalt (♂: preputium, frenulum, ♀: vulva, cervix, perianalt). Meget sjeldent ekstragenitalt.

Klinikk: Ømme (♂ >> ♀), erythematøse papler som raskt blir pustler og rupturerer ilar. få dager. De typiske sår har en "raggete" og underminert randzone. Granulomatøs, pussfylt sårbunn. Myke lesjoner (ikke indurasjon). Ømfintlig inguinal lymfadenitt, oftest ensidig, tilkommer hos 50 %. Fluktuerende "bubo", ev. med spontanruptur.

DIAGNOSE:

CDC 2006: "Sannsynlig chancroid hvis syfilis og HSV utelukkes og de kliniske funn passer".

Mikros. u.s.: Sårmaterialer: Funn av gramnegative staver i "fiskestimsanordning". Lav sensitivitet og spesifisitet.

Dyrkning: "Kresen" bakterie. Forskjellige medier/medietilsetninger forsøkt (1), forskjellige stammer kan ha forskjellige dyrkningskrav. Optimal prøvetaking, kort transporttid, fuktig, CO₂ rikt dyrkningsmiljø. Relativt lav sensitivitet, høy spesifisitet.

Antigen detection:

Ikke kommersielt tilgjengelig. En rapport (2) med høy sensitivitet og rimelig spesifisitet.

PCR: Ingen PCR test kommersielt tilgjengelig. Noen laboratorier har vellykkete *in-house* PCR metoder (3-6), ingen i Norge (?), men tilgjengelig i Sverige og i Danmark (?).

"Multiplex PCR test" (Roche, Canada) (7): Den første test for samtidig påvisning av *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* og HSV, ikke kommersielt tilgjengelig.

Serologi: Ikke serologiske metoder av diagnostisk verdi.

KONKLUSJON (fra en kliniker): Begrensete muligheter for lab. diagnostikk. Ved en så vidt sjelden tilstand i Norge er allikevel det suboptimale laboratorietilbud ikke noe savn. I spesielle tilfeller kan prøvematerialer sendes til våre naboland.

Donovanose (granuloma inguinale, granuloma venereum)

Etiologi: Klebsiella granulomatis

(tidl. Donovaniana granulomatis, Calymmatobacterium granulomatis)

Forekomst: Uhyre sjelden hos oss.

India, Papua New Guinea, Australia (aboriginerne), Sør-Afrika, Brasil

Inkub. tid: ≈ 50 dager (1-12 uker)

Lokalisasjon: Genitalt (>90%) eller ekstragenitalt.

Klinikk: Papler som eroderer/ulcererer og som så øker i størrelse.

"Erodert knapp" (hypertrofisk).

DIAGNOSE:

Mikrosk. u.s.: Sårmaterialer: Funn av store mononukleære celler med intracytoplasmatiske cyster fylt med Gramnegative "Donovan bodies" (8).

Biopsi: indikative funn, men ikke diagnostiske (kronisk betennelse med infiltrasjon av plasmaceller og polymorfkjernete leukocytter).

Dyrkning: Ikke tilgjengelig metode.

Kun 2 rapporter om vellykket dyrkning de siste 20 år (9, 10) (fra Darwin og Durban).

PCR: Ingen PCR test kommersielt tilgjengelig. Det finnes 3 rapporter (4, 11,12) om vellykkete in-house PCR metoder fra Australia.

Serologi: Ikke tilgjengelig

KONKLUSJON (fra en kliniker): Manglende muligheter for lab. diagnostikk. I praksis spiller dette ingen rolle ved en så ekstremt sjelden tilstand i Norge.

Referanser:

1. Pillay A et al. Comparison of culture media for the laboratory diagnosis of chancroid. *J Med Microbiol* 1998;47:1023-6.
2. Hansen Et al. Detection of *Haemophilus ducreyi* lipooligosaccharide by means of an immunolimus assay. *J Immunol Methods* 1995;185:225-35.
3. Beyrer et al. Molecular methods for the diagnosis of genital ulcer disease in a sexually transmitted disease clinic population in northern Thailand: predominance of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1998;178:243-6.
4. Mackay IM et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1431-8.

5. Risbud A et al. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999;26:55-62
6. Suntok TR et al. Evaluation of multiplex real-time PCR for detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, herpes simplex virus types 1 and 2 in the diagnosis of genital ulcer disease in the Rakai District, Uganda. *Sex Transm Infect* 2009;85:97-101.
7. Orle KA et al. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex viruses types 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol* 1996;34:49-54.
8. Donovan C. Ulcerating granuloma of the pudenda. *Indian Medical Gazette* 1905.
9. Kharsany AB et al. Growth and cultural characteristics of *Calymmatobacterium granulomatis*: the etiological agent of granuloma inguinale (Donovanosis). *J Med Microbiol* 1997;46:579-85.
10. Carter J et al. Culture of the causative organism for donovanosis (*Calymmatobacterium granulomatis*) in Hep-2 cells. *J Clin Microbiol* 1997;34:2915-7.
11. Bastian I et al. Amplification of Klebsiella-like sequences from biopsy samples from patients with donovanosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1328-30.
12. Carter JS et al. A colorimetric detection system for *Calymmatobacterium granulomatis*. *Sex Transm Inf* 2000;76:134-6.

Herpes simplex virus type 1 og 2.

Gunnar Størvold, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål, gunnar.storvold@ous-hf.no

Smitte:

Nærkontakt med infisert hud/slimhinne. Smittemulighet så lenge det er fuktig lesjon. Inkubasjonstid 3 – 12 dager.

Patogenese og klinikk:

Primærinfeksjonen er oftest asymptomatisk, evt. ses typiske vesikler/pustler/ sår/skorper og allmennsymptomer. Seksuell smitte hos ungdom/voksne (ofte HSV-2, men HSV-1 i sterkt økende grad): Vulvovaginitt, cervicitt, uretritt, lesjoner på penis og perianalt/analt. HSV-1 gir gingivostomatitt hos barn; faryngitt/tonsillitt hos ungdom/voksne skyldes oftest HSV-1.

Virus transporteres i nerver til regionale sensoriske ganglier, der virus blir liggende latent: HSV-1 i trigeminusgangliene ved orofacial infeksjon, HSV-1 eller 2 i sakrale ganglier ved anogenital infeksjon. HSV-2 blir liggende latent dobbelt så ofte som HSV-1 i sakralgangliene.

Evt. **reakivering** til lokale dermatomer: Ofte asymptomatisk. Hvis symptomer: utbrudd med mildere og kortere forløp enn primærinfeksjonen. HSV-2 residiverer mye oftere enn HSV-1 anogenitalt, og gir også ofte kraftigere symptomer.

Serøs meningitt (overveiende HSV-2) og encefalitt (sjelden, overveiende HSV-1) kan forekomme både ved primærinfeksjon og reaktivering. HSV-2 meningitt kan residivere gjentatte ganger (Mollarets meningitt).

Indikasjon for prøvetaking:

- Tvil om årsak til hud/slimhinnelesjon.
- Fastslå type anogenitalt, og dermed risiko for reaktivering.
- Gjennomgått infeksjon? Evt. kartlegge immunstatus med typespesifikk serologi.

Prøvemateriale:

- Materiale fra lesjoner på hud/slimhinne. Serum til serologi når aktuelt. Spinalvæske når aktuelt.

Diagnostikk:

- **DNA amplifikasjon** (PCR eller annen metode) er foretrukket undersøkelse i dag. Realtime PCR er hurtig, meget spesifikk, og sensitiviteten er større enn for dyrkning, spesielt ved prøve tatt sent i forløpet og ved residiv. Er eneste brukbare undersøkelse for påvisning av virus i spinalvæske.
- **Dyrkning.** Tar 1 – 6 døgn, ressurskrevende. Virustransportmedium nødvendig. Optimalt er sensitiviteten 80 – 90 % i forhold til PCR, men den reduseres ved lang transporttid og høy temperatur, og når prøve tas seint (tørre sår, skorper).
- **Hurtigtester.** Antigenpåvisning med IF eller EIA. Sensitivitet bare 30 – 60 % av PCR.

- **Serologi.** Primærinfeksjon gir IgM-respons, mens residiv gir svak/manglende IgM. Positiv IgG-test uten typespesifisitet viser infeksjon en gang livet, men ikke med hvilken type.

For å avklare infeksjons/immunstatus for HSV-type må det brukes EIA-tester som påviser spesifikt IgG mot HSV-1 og 2 glykoprotein G. Disse er oftest godt spesifikke, men bør dog ikke brukes til screening. Serokonversjon i disse testene kommer først fra (2)-3 uker til flere måneder etter primærinfeksjon. Spesielt kan det ta lang tid hos immunsupprimerte. IgG er påvisbart i mange år, muligens livet ut.

Nytte av typespesifikk serologi?

Kan være til hjelp ved:

- Genitalt utbrudd hos gravid seint i graviditeten: Mindre smittefare overfor barnet hvis mor er seropositiv, særlig for aktuelle virustype.
- Vurdere risiko for å smitte en gravid seint i graviditeten, når partner er (sannsynlig) HSV positiv.
- Vurdere risiko for smitte mellom partnere hvor det er usikkert om den asymptomatiske partner er seropositiv for aktuelle virustype.
- Negativ (gjentatt) viruspåvisning, men mistanke om aktuell/gjennomgått infeksjon.

REFERANSER

1. STELLRECHT KA. NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY FOR THE DIAGNOSIS OF GENITAL HERPES INFECTION. EXPERT REV MOL DIAGN. 2004 ;4:485-93. REVIEW.
2. RYAN C, KINGHORN G. CLINICAL ASSESSMENT OF ASSAYS FOR DIAGNOSIS OF HERPES SIMPLEX INFECTION. EXPERT REV MOL DIAGN. 2006 ; 6:767-75. REVIEW
3. TYLER KL. HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: ENCEPHALITIS AND MENINGITIS, INCLUDING MOLLARET'S. HERPES. 2004; 11 SUPPL 2:57A-64A. REVIEW.

Evidence-based laboratory diagnostics, antimicrobial resistance, and antimicrobial resistance testing of *Neisseria gonorrhoeae*

Magnus Unemo, WHO Collaborator,

National Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

Gonorrhoea, including its severe complications and sequelae, remains a major public health problem globally. This is due to the high disease burden in many countries and the escalating antimicrobial resistance (AMR) in *Neisseria gonorrhoeae* worldwide. Accordingly, during recent years, increasing AMR to the currently ideal treatment options extended-spectrum cephalosporins (ESCs) and treatment failures using oral ESCs, have stressed that gonorrhoea may become untreatable in certain circumstances (Tapsall *et al.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2009). Furthermore, the diagnostics, case reporting, and epidemiological surveillance of gonorrhoea are suboptimal in many countries.

Microscopy of Gram-stained urethral smears solely can be effective for diagnosis of *N. gonorrhoeae* in symptomatic males. However, for asymptomatic males, females, and extra-genital samples, such as pharyngeal and rectal, the sensitivity is suboptimal. In many countries, culture remains the gold standard for diagnosis of *N. gonorrhoeae*, due to the high specificity and possibilities to perform AMR testing. However, especially under non-optimised conditions culture comprises some inherent limitations, which results in the fact that many of the newer nucleic acid amplification tests (NAATs) display a higher sensitivity, especially for extra-genital specimens. Nevertheless, most NAATs suffer from a suboptimal specificity that causes a low positive predictive value (PPV), which is especially pronounced in low prevalent settings (Cook *et al.*, Ann Intern Med. 2005). The latest generation of *N. gonorrhoeae* NAATs have a higher specificity without compromising with the high sensitivity. It is crucial to emphasize that the performance characteristics, especially the specificity, of different gonococcal NAATs substantially differ, and that confirmatory testing of NAAT positive samples is to recommend, especially in low prevalent settings.

Regarding the emerging situation of AMR in *N. gonorrhoeae*, a recent expert review (Tapsall *et al.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2009) described WHO approaches to AMR containment and to meet the public health challenges of potentially untreatable gonorrhoea. Keys to meeting these challenges remain the reduction in gonorrhoea burden by enhanced disease control combined with implementation of wider strategies for AMR control, better understanding of genetic and behavioural mechanisms of emergence and spread of AMR, and monitoring of treatment failures and gonococcal AMR. Accordingly, an enhanced quality assured AMR surveillance globally, especially to monitor spread of ESC-resistant gonococci, is crucial and in progress under WHO protocols. Furthermore, additional research is essential. With special emphasis given to ESCs, enhanced understanding of the biology of *N. gonorrhoeae*, phenotypic and genetic mechanisms of AMR and their relevance *in vitro* and *in vivo*, and dynamics of emergence and spread of AMR (including cross resistance) in different populations, usually originating in WHO Western Pacific Region with subsequent global spread, are crucial.

ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON AV NEISSERIA GONORRHOEAE

Lumnije, Dedi, Mikrobiologisk avdeling, OUS, Ullevål

Neisseria gonorrhoeae (NG) er en gramnegativ diplokokk, obligat patogen for mennesker. Smitter nesten utelukkende under seksuell aktivitet og er årsak til gonoré (genital, anorektal, orofaryngeal), øyeinfeksjon (vanlig hos barn < 1 år) og disseminert gonokokkinfeksjon.

Bakterien kan påvises ved direkte mikroskopi av gramfarget utstrykspreparat. Alternativt kan brukes metylen blue, men dette er mindre spesifikt. Direkte mikroskopi er en nær pasient undersøkelse og er godt egnet til bruk i klinikk.

På laboratoriet, påvises bakterien ved dyrkning av prøver fra uretra, cervix, svelg, konjunktiva, leddvæske, hud, blodkultur. Bakterien er lite tolerant utenfor kroppens slimhinner, og krever sammensatte og rike medier til å vokse. Til dyrkning av prøver fra ikke-sterile områder brukes næringsrike medier tilsatt selektive agens (antibiotika). Alle suspekterte isolater bør testes med oksidase- reagens og mikroskopi av grampreparat.

Endelig identifikasjon utføres ved å bruke kombinasjon av biokjemiske tester (skiller NG fra andre *Neisseria* arter) og en immunologisk test spesifikt for NG.

Eventuelt molekylær konfirmasjon av isolatet kan være nyttig ved tvilstilfeller. Alle isolater testes for antibiotikafølsomhet.

Deteksjon av NG direkte i prøvemateriale med genteknologiske metoder har økt i siste årene og vil bli brukt mer i fremtiden. Det er flere kommersielle DNA/RNA baserte amplifikasjonstester. De har høy sensitivitet og spesifisitet og muliggjør påvisning av flere agens. Pga. høy sensitivitet og spesifisitet, kan de gi falsk positivt resultat i populasjoner med lav prevalens av gonokokkinfeksjon. De har i tillegg suboptimal spesifisitet i non-genitalia prøver. Alle positive resultater bør derfor konfirmeres med en tilleggstest.

Ideelt bør et positivt PCR- resultat bekreftes med dyrkning. Dette gjør mulig resistenstesting og resistensovervåkning som er svært viktig for denne bakterien.

PCR- diagnostikk alene anbefales derfor ikke til bruk i rutinediagnostikk.

Referanser:

1. Alexander S. and Ison C. Evaluation of commercial kits for the identification of *Neisseria gonorrhoeae*, *Journal of Medical Microbiology*, 2005.54, p. 827-831
2. Guidance for gonorrhoea testing in England and Wales;
3. Unemo. M, H. M. Palmer, T. Blackmore, G. Herrera, H. Fredlund, A. Limnios, N. Nguyen and J. Tapsall Global transmission of prolyliminopeptidase (pip)-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains – implication for changes in diagnostic strategies, *Sex. Transm. Infect.* 2007, 83: 47-51

Diagnostik av genital *Chlamydia trachomatis* infektion - aktuell diagnostik.

EPIDEMIOLOGISKT RESULTAT - KONTROLL ELLER PÅVERKAN.

Torvald Ripa, Klinisk mikrobiologi och vårdhygien Halland, Länssjukhuset, 301 85 Halmstad, Sverige
torvald.ripa@lthalland.se

Under de senare 15 åren har Nucleic acid amplification tests (NAATs) definitivt tagit över som överlägsna test för att identifiera infektion med *Chlamydia trachomatis* (Ct). Därmed har också provtypen förändrats från tidigare pinnprov från cervix och uretra till huvudsakligen urinprov för att nu ändras till vaginalpinnprov för kvinnor och urin för män.

Huvudsakligen 4 kommersiella tester dominerar marknaden, en baserad på SDA-teknik (Becton-Dickinson), två på real-tids PCR-teknik (Roche och Abbott) och in på TMA-teknik (GenProbe). Resultaten anses likvärdiga men marginella skillnader finns rapporterade.

Snabbtester - patientnära - innehåller inte någon amplifieringsteknik och har därmed inte samma höga sensitivitet som NAAT-tester. Även specificiteten har i det praktiska användandet varit otillfredsställande. De har begränsat användningsområde.

Nuvarande rekommenderade provtagningstyper - vaginalpinnprov för kvinnor och urin för män möjliggör hemprovtagning och internetbeställning av provtagningskit för vidare hantering på centralt laboratorium. Två välutbyggda system för internet-hantering finns i Sverige med initialt goda resultat.

Till skillnad för den framgångsrika bekämpningen av gonorré i de skandinaviska länderna, en infektion som nu utgör cirka 1% av mängden för 30 år sedan, har vi ingen kontroll över Ct infektioner. Däremot utövar vi en klar påverkan på mängden sedan slutet av 80-talet. Detta har åstadkommit framför allt genom en utbredd opportunistisk screenverksamhet. I mitten av 90-talet spreds en ny Ct-klon, nvCt, i Sverige som inte kunde diagnostiseras med de mest använda testerna. Klonen hade deleterat målområdet för PCR-analysen i Roches och Abbotts tester. Tester producerade av Becton-Dickinson och GenProbe berördes inte. I de områden där den nya klonen nvCt inte diagnostiserades kunde vi se en betydande spridning, mellan 20 och 65% av alla Ct infektioner visades vara orsakade av klonen. När diagnostiken ändrats skedde en återgång till tidigare totalnivåer av Ct infektion under 3-4 års tid. Ett naturens experiment som visade oss var mängden av Ct infektioner troligen var innan vi började med diagnostik och behandling.

REFERENSER:

Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Expert Consultation Meeting Summary Report; January 13-15, 2009; Atlanta, GA. Silver Spring, MD: Association of Public Health Laboratories; 2009. Available at <http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/documents/ctgclabguidelinesmeetingreport.pdf>.

Moi H: Chlamydiatest for hjemmebruk holder ikke hva den lover.

Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(16):2083-5

Falk L et al: Sampling for Chlamydia trachomatis infection - a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21:283-287.

Ripa T, Nilsson P: A Chlamydia trachomatis strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid causing false-negative nucleic acid amplification tests. *Sex Transm Dis* 2007; 34:255-256.

MYCOPLASMA GENITALIUM OG UREAPLASMA UREALYTICUM

Harald Moi, Olafiaklinikken, Oslo Universitetssykehus, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma genitalium ble først isolert i 1980 fra to menn med uretritt. *M. genitalium* er svært vanskelig å dyrke, noe som gjorde det vanskelig med videre studier i lang tid. Utvikling av nukleinsyre amplifiseringsmetoder (NAAT) muliggjorde videre kliniske studier. De første kom i 1993. Etter det er det publisert mange studier som kobler mikroben til klinisk sykdom, og det er nå akseptert at *M. genitalium* er seksuelt overført, forårsaker uretritt hos menn og kvinner og cervicitt hos kvinner. Det finnes ennå ingen kommersiell NAAT for *M. genitalium*, og real-time PCR utviklet av JS Jensen benyttes. *M. genitalium* dissemineres raskt til øvre genitalia og kneledd etter vaginal inokulasjon på mus. Det er trolig at *M. genitalium* kan føre til øvre genital infeksjon hos kvinner, men flere studier behøves (1). Det er vist at tidligere infeksjon med påvisbare antistoffer mot *M. genitalium* er forbundet med høy risiko for tubarfaktor infertilitet (2). *M. genitalium* i cervix er assosiert med salpingitt etter både kirurgisk og medikamentell abort (3). Anbefalt behandling for salpingitt, doxycyclin og metronidazol, samt ceftriakson hvis gonoré kan mistenkes, har dårlig effekt mot *M. genitalium*, med risiko for residiv og komplikasjoner hvis *M. genitalium* er tilstede.

In-vitro resistensstudier er få fordi *M. genitalium* er så vanskelig å dyrke. Den synes å være følsom for tetracykliner, makrolider og for de fleste fluorokinoloner. Men den eneste randomiserte behandlingsstudien viste en høy behandlingssvikt for doxycyklin. Åpne kliniske studier har vist høy behandlingssvikt for doxycyklin og levofloxacin, mens azitromycin er mer effektivt. En studie fra Australia har vist en behandlingssvikt på 28 % etter behandling med en engangsdose på 1 gram azitromycin, men en 100% effektivitet av moxifloksacin.

I Australia, liksom i Norge og Danmark, er engangsdose på 1 gram azitromycin rutinebehandling for klamydia og non-gonokokkuretritt/cervicitt. En slik engangsdose er blitt vist å kunne indusere resistens mot *M. genitalium*, og genet for azitromycinresistens er blitt påvist (4). I Sverige blir en 9-dagers behandling med doxycyclin rutinemessig brukt for behandling av NGU og genital klamydia. For *M. genitalium* blir en 5 dagers behandling med azitromycin anbefalt, 500 mg dag en og 250 mg dag 2-5 (5). Den utbredte engangsbehandlingen med azitromycin i Norge synes å ha resultert i en høy azitromycin resistens mot *M. genitalium*. Dette ble vist i en retrospektiv behandlingsstudie, som viste en behandlingssvikt på 21 % etter azitromycin (6), omtrent samme som i Australia. I Sverige er det vist en behandlingssvikt på 0-5 % etter en 5 dagers behandling med azitromycin. Forekomsten av makrolidresistens genet er blitt undersøkt i *M. genitalium* stammer fra Sverige (1,6 %), Danmark (39 %) og Grønland (100%), (pers komm. J S Jensen). Grønland har en 10 ganger høyere insidens av klamydia enn Norge og Danmark, og bruker engangsdose med azitromycin som rutinebehandling mot klamydia og NGU.

Moxifloxacin er blitt vist å være effektivt mot *M. genitalium* etter behandlingssvikt med azitromycin. Imidlertid er nå multiresistent *M. genitalium* blitt påvist i Australia (pers kom J S Jensen). Også i Oslo har vi et tilfelle av persisterende *M. genitalium* positiv uretritt etter behandling med doxycyklin, azitromycin

og moxifloxacin. Det er en mann smittet i Filippinene. Andre effektive antibiotika mot *M. genitalium* er ikke kjent.

Olafiaklinikken har inkludert *M. genitalium* som rutinediagnostikk sammen med *C trachomatis*. For å minske resistenspresset med engangsdose azitromycin, gir vi en ukes doxycyklin for NGU og klamydia. Ved pos *M genitalium* gis 5 dagers azitromycin, med kontrollprøve etter ca 5 uker. Hvis fortsatt positiv, gis moxifloxacin 400 mg x 1 i en uke.

Ureaplasma urealyticum

Ureaplasma urealyticum har 14 serotyper og to biotyper. De to biotypene er blitt skilt i to spesies, *Ureaplasma urealyticum* (tidl. biovar 2), som synes å være patogen, og *Ureaplasma parvum* (tidl. biovar 1) som synes å være apatogen.

Det finnes ingen kommersielle tester for å påvise *ureaplasma biovar 2*. Men både *U. parvum* og *U. urealyticum* kan påvises med inhouse PCR. *U. urealyticum* forårsaker uretritt etter inokulasjon i uretra. Gjentatt inokulasjon synes å gi minskende immunreaksjon i form av uretritt. Flere studier har vist klar signifikant høyere prevalens av *U. urealyticum* hos menn med uretritt enn hos menn uten uretritt. Det blir derfor antatt at *U. urealyticum* forårsaker ca 10 % av NGU. Det er trolig at *U. urealyticum* også forårsaker cervicitt/uretritt hos kvinner, men dette er ikke blitt undersøkt. Det er også ukjent i hvilken grad *U. urealyticum* forårsaker komplikasjoner. For behandling av *U. urealyticum* brukes doxycyklin 200 mg daglig i 10 dager eller klaritromycin 500 mg x 2 i 10 dager.

Det trengs flere studier før eventuelt *U. urealyticum* kan nyttes i rutinediagnostikk.

1. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG et al. *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006, Article ID 30184.
2. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE et al. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and tubal factor infertility--a prospective study. *Fertil Steril.* 2008; 90:513-20
3. Bjartling C, Osler S, Persson K. The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG.* 2010 Feb;117:361-4.
4. Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN et al. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1546-53.
5. Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect.* 2006;82:276-9.
6. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS.* 2008;19:676-9

MYCOPLASMA GENITALIUM – DIAGNOSTIKK, INDIKASJONER OG VURDERING AV FUNN.

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital.

Bakgrunn

M. genitalium kan forårsake uretritt hos begge kjønn samt cervisitt hos kvinner. Enkelte undersøkelser har også vist en assosiasjon med øvre genitalinfeksjoner. Dobbeltinfeksjoner med *C. trachomatis* forekommer relativt sjelden. I 2009 var kun 7,4 % av de *C. trachomatis* positive prøvene som ble undersøkt hos oss positive for *M. genitalium*.

Bakterien er svært vanskelig å isolere ved dyrking, og finnes ofte i små mengder i prøvematerialet. PCR er derfor foretrukket som deteksjonsmetode. Konvensjonell PCR for deteksjon av sekvenser fra 16S rRNA genet har lavere sensitivitet enn real-time PCR med målsekvenser fra MgPa genet eller gap-genet. En kommersiell TMA-test er FDA-godkjent, men ennå ikke CE-merket og godkjent for pasientrettet diagnostikk. Resistenstesting utføres ikke ved norske laboratorier. Serologiske tester brukes ikke på grunn av for stor kryssreaksjon med andre mycoplasmaarter.

Status

Flere norske laboratorier har etablert in-house PCR for påvisning av *M. genitalium*. Prøvemateriale er det samme som for påvisning av *C. trachomatis*. Fra menn anbefales første urinprøve, mens det fra kvinner har vist seg at sensitiviteten er noe bedre for cervikal-/vaginalprøver enn for urin. Mengden av *M. genitalium* som skilles ut i urinen er mindre enn for *C. trachomatis*, og det er derfor viktig at urinen har stått minst 2 timer i blæren før prøvetaking. Man oppnår betydelig bedre sensitivitet hvis kun de første 5-10 ml av urinen sendes til testing (gjelder begge agens). Vaginalprøver som kvinnen kan ta selv er et godt alternativ til urinprøve.

Forskjellige transportmedier er benyttet, og man bør rådføre seg med det aktuelle laboratoriet som utfører testingen hvilket transportmedium som anbefales. Valg av DNA-isolasjonsmetode vil være avgjørende for om man kan benytte samme prøvemateriale som til *C. trachomatis*. Ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital har andel positive prøver steget fra 1,5 % i 2005 til 4,6 % i 2010. Mye tyder på at utbredelsen av *M. genitalium* er økende fordi de fleste infeksjonene forblir udiagnostiserte. I likhet med *C. trachomatis* er forekomsten av *M. genitalium* høyest i de yngste aldersgruppene. I urinprøver fra kvinner og menn under 25 år som vi har testet i 2010 ble *M. genitalium* påvist i hhv 7,6 % og 7,7 % av prøvene. Flere undersøkelser tyder på at dette er en utbredt seksuelt overført sykdom og at pasienter med uretritt og cervisitt som ikke har fått påvist andre patogene mikrober eller hvor det er behandlingssvikt, bør testes for *M. genitalium*. I praksis bør den kliniske indikasjonen for å teste på *M. genitalium* være den samme som for *C. trachomatis*. Det er derfor ønskelig at det utvikles kommersielle kombinasjonstester for begge agens.

Referanser:

1. Jensen JS. Mycoplasma genitalium. Diagnosis, clinical aspects and pathogenesis. Dan Med Bull 2006; 53: 1-27.
2. Jernberg EJM, Moi H. Mycoplasma genitalium – etiologisk agens for seksuelt overført infeksjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2233–5.
3. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. Sex Transm Dis 2004; 31: 499-507.

4. Svenstrup HF, Jensen JS, Björnelius E, Lidbrink P, Birkelund S, Christiansen G. Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of *Mycoplasma genitalium*. J Clin Microbiol 2005; 43: 3121–3128.
5. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. J Clin Microbiol 2004; 42: 683–692.

UREAPLASMA UREALYTICUM – DIAGNOSTIKK, INDIKASJONER OG VURDERING AV FUNN.

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital.

Bakgrunn

Den hyppige forekomsten av *U. urealyticum* på slimhinner i urogenitaltractus hos friske personer vanskeliggjør tolkningen av positive funn, men det er vist at bakterien kan forårsake invasive infeksjoner som uretritt, epididymo-orchitt, postpartum endometritt, chorioamnionitt, og forårsake spontanabort og prematur fødsel. Hovedindikasjonen for å teste på

U. urealyticum vil først og fremst være behandlingssvikt av uretritt eller der man ikke har funnet andre patogene mikrober og ved mistanke om intrauterine infeksjoner.

Status

Det finnes ingen kommersielt tilgjengelige nukleinsyretester på det norske markedet, og kun noen få norske laboratorier har etablert egenprodusert PCR (real-time) for påvisning av

U. urealyticum. Så vidt vites er det ingen norske mikrobiologiske laboratorier som rutinemessig dyrker denne bakterien, selv om dette er den anbefalte metoden for påvisning av *U. urealyticum*. Det finnes flere typer kommersielle transport- og dyrkningsmedier på markedet. Aktuelt prøvemateriale er fra urethra, urin, prostataeksprimat, fødselskanal, amnionvæske og biopsier.

Referanser:

1. Ondondo RO, Whittington WLH, Astete SG, Totten PA. Differential association of ureaplasma species with non-gonococcal urethritis in heterosexual men. Sex Transm Infect 2010; 86: 271-275.
2. Xiao L, Glass JI, Paralanov V, Yooseph S, Cassell GH, Duffy LB, Waites KB. Detection and characterization of human *Ureaplasma* species and serovars by Real-Time PCR. J Clin Microbiol 2010; 48: 2715–2723.
3. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 757–789.

HPV TESTING – SEKUNDÆRSCREENING (TRIAGE) OG PRIMÆRSCREENING. HVEM SKAL TESTES?

Ole-Erik Iversen. Institutt for Klinisk Medisin, UiB, og Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

HPV infeksjon er svært vanlig (livstidsrisiko 80-90 %). Lavrisiko typer, vesentligst 6 og 11, forårsaker kondylomer, 13 høyrisiko typer er onkogene og persisterende asymptomatisk infeksjon er årsaken til cervixcancer, men forårsaker og cancer i andre organer hos begge kjønn (anus, penis, vulva, vagina og oropharynx). (1)

Sekundærscreening. En stor prospektiv studie (ALTS) (2) viste at HPV DNA testing for 13 typer (Hybrid Capture II) som oppfølging av usikre celleforandringer (ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance)) bedret deteksjonen av behandlingstrengende celleforandringer (CIN (cervikal intraepitelial neoplasia) 2+). HPV DNA testingen hadde ikke nytte ved lavgradige celleforandringer (LSIL) fordi en for høy andel var HPV + til adekvat diskriminering. Opportunistisk HPV testing startet i Norge ca 2002/3 selv om det ikke var anbefalt som del av screeningprogrammet. Fra 2005 besluttet man å studere evt. nytte av slik testing i screeningprogrammet i den norske populasjonen i en 3 års periode (til juli 2008). Man valgte å anbefale HPV test ved diagnosene ASC-US, LSIL og uegnet prøve i aldersgruppen som omfattes av screening (25-69 år). Helsedirektoratet har anbefalt å avslutte refusjon på denne indikasjonen i påvente av evaluering av mulig nytte.

Organisering av HPV testingen har vært ulik i Norge. Forutsetningen var at avdelingene for patologi skulle gi anbefaling for videre oppfølging basert på samlet vurdering av cytologi og HPV testing.

PRIMÆRSCREENING: PROSPEKTIVE RANDOMISERTE STUDIER PUBLISERT DE SISTE 3 ÅR FRA 5 ULIKE LAND HAR VIST GANSKE ENTYDIG AT HPV DNA TESTING (13 TYPER) AV KVINNER >35 (30) ÅR HAR BETYDELIG HØYERE SENSITIVITET (95%) ENN EN ENKELT CYTOLOGISK PRØVE (CA 55%), MEN MED LITT LAVERE SPESIFISITET (91 VS 96%) FOR PÅVISNING AV CIN 2+ (3). MANGE LAND VURDERER Å ERSTATTE CYTOLOGI SOM PRIMÆRTEST MED HPV TESTING. I NORGE BLE EN IMPLEMENTERING AV HPV SOM PRIMÆRTEST FORESLÅTT I 4 FYLKER I 2009, MED RESTEN AV LANDET SOM REFERANSE. ET UTVALG I REGI AV HELSEDIREKTORATET UTARBEIDER NÅ DETALJPLANER OG NYTTE-KOSTNADSVURDERINGER AV EN SLIK STRATEGI OG ANTAES Å LEVERE RAPPORTEN I 2011. VÆSKEBASERT CYTOLOGI MED REFLEXTTESTING AV HPV POSITIVE PRØVER KREVER SMIDIG ORGANISERING MELLOM AVDELINGER DERSOM IKKE ALT SKAL FOREGÅ VED PATOLOGI-AVDELINGENE. ANDRE AKTUELLE BIOLOGISKE MARKØRER (MRNA, Ki 67, "VIRAL LOAD", p13-INK ETC) OMFATTER BÅDE MORFOLOGISKE OG MIKROBIOLOGISKE METODER.

Referanser

1. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/. Accessed July 5, 2007. World Health Organization [2004 Available from: URL:http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/
2. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1383-92
3. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T; Joint European Cohort Study. BMJ. 2008;337:a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.

HPV testing – Hvor utføres testene? Undersøkellesstrategi. Metoder i bruk og anbefaling av metoder?

Christine M. Jonassen, Seksjon for genteknologi, Laboratoriemedisinsk senter, Akershus universitetssykehus, Lørenskog- cjon@ahus.no

Introduksjon

Det finnes over 40 ulike typer HPV som smitter genitalia hos mennesker. Minst 13 av disse HPV-typer er klassifisert som høy-risiko (HR) typer, og persistent infeksjon er assosiert med utvikling av høygradige celleforandringer i livmorhalsen og livmorhalskreft hos smittede kvinner. Det finnes i tillegg 6 HPV typer som betegnes som sannsynlig høy-risiko typer, basert på kliniske studier og nært slektskap med bekreftede høy-risiko typer.

Viruset smitter de basale cellene i epitelet i livmorhalsen, og begynner sin replikasjonsyklus ved å uttrykke onkoproteiner som forstyrrer cellesyklusen, slikt at smittede celler begynner å dele seg unormalt. Virusets ulike genprodukter uttrykkes etter hvert som cellene differensierer, og det er kun i de øverste epitelcellene at kapsidproteiner (L1 og L2), som danner kappe på viruspartiklene, uttrykkes, ledsaget av en massiv replikasjon av det virale DNA genomet. I noen tilfeller persisterer infeksjonen, og overuttrykk av virale onkogener (E6/E7), også i de øvre deler av epitelet, samt deregulering av virusets replikasjonsyklus, gir høygradige celleforandringer.

HPV testing i Norge

I Norge er det organisert et cervix-screeningsprogram i regi av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, der kvinner mellom 25 og 69 år blir innkalt hvert 3. år til undersøkelse. Årlig tas det 400 000 celleprøver, 25 000 av disse krever ny kontroll pga uegnet celleprøve eller usikre og lavgradige celleforandringer. Ifølge WHO/IARC er det evidens for å ta i bruk HPV DNA testing som sekundærscreening ved usikker celleprøve. Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft anbefalte i 2005 at HPV testing som sekundærscreening ble implementert for kvinner i alderen 25-69 år med uegnet, usikker og lavgradig celleprøve, og det ble ikke gitt noen føringer på valg av HPV test. Det finnes ulike kommersielle tester på markedet, DNA basert (som kan påvise både aktiv og latent infeksjon), samt RNA baserte metoder, som påviser spesifikt onkongenuttrykk. Noen av testene genotyper også et panel av alphapapillomavirus, og det finnes flere in-house/publiserte metoder for påvisning/genotyping av HPV. En rekke kommersielt tilgjengelige HPV tester er nå til dels omfattende klinisk validert.

I Norge utføres ca. 10 000 HPV undersøkelser per år ved til sammen 14 laboratorier, 9 patologi- og 5 mikrobiologilaboratorier. Fem ulike tester er i bruk, alle er CE-merket. Evaluering av HPV registeret etter to år viste at testene hadde ulik sensitivitet og spesifisitet. Fullstendig evaluering for å måle effekten av HPV testingen, skulle foretas 3 år etter innføringen, men av ulike grunner er denne evalueringen forsinket, og Helsedirektoratet har nå anbefalt å avslutte refusjon for testing på denne indikasjonen i påvente av evaluering av mulig nytte. Saken er fremdeles under behandling ved HOD.

Metodevalg

En test skal være ”fit for purpose”. Det finnes ulike sammenhenger der en kan anvende HPV test, som krever ulike testegenskaper: HR-HPV test i triage, HR-HPV test i primærscreening, genotyping for persistenspåvisning, og genotyping for vaksineovervåking.

Av de ulike typer DNA tester som er i bruk, er noen basert på target amplifisering (PCR-baserte), mens andre benytter en signalamplifiseringsteknikk, og de ulike tester amplifiserer eller påviser ulike deler av det virale genomet med mulige implikasjoner for test-egenskapene. I tillegg kan tester som bestemmer genotypen være av stor betydning ved repeterte funn av HR-HPV, for å kunne skille mellom ny og persisterende infeksjon.

Den RNA testen som benyttes i Norge, påviser onkogenuttrykk og bestemmer genotypen av de 5 vanligste kreft-assosierte HPV typer. Denne testen har en høyere klinisk spesifisitet enn DNA tester, men en lavere sensitivitet for CIN2+, både pga metodekonseptet (onkogen RNA vs DNA), men også antageligvis pga de typene som inngår i testen. En annen HPV RNA test på markedet, som påviser 14 HR-HPV, viser sensitivitet og spesifisitet som ligger tett opp til en av de mest benyttede og klinisk validerte DNA tester - Hybrid Capture II.

Vaksineinnføring - konsekvens for HPV testing

Som følge av innføring av HPV vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, vil andre screeningstrategier være nødvendige for de vaksinerte kohortene. Siden vaksinen kun beskytter mot 2 av de HR-HPV, vil screening fremdeles være nødvendig, men en screeningsalgoritme der en HR-HPV test heller enn cytologi, utføres som primærscreening, vil være best egnet, og må være på plass innen den vaksinerte populasjonen når screeningsalder.

Det er startet et nasjonalt overvåkingsprogram for vaksineeffekten, der det mikrobiologiske endepunktet blir undersøkt som tidlig indikasjon på vaksineeffekt for å måle beskyttelse mot de typene det vaksineres mot, samt mulig kryssbeskyttelse, type-replacement, og flokkimmunitet.

An update on diagnosis of bacterial vaginosis.

Rita Verhelst, Rita.Verhelst@UGent.be

Bacterial vaginosis is the most common cause of vaginal complaints and is associated with a sizeable burden of infectious complications.

Diagnosis of bacterial vaginosis in the nearby future will continue to rely on standardized clinical criteria that can be assessed rapidly as a point-of-care test by the attending physician. It is even commendable that this approach would be uniformly implemented, as vaginitis is too often treated empirically (1). Diagnosis is ideally confirmed by analysis of a Gram-stained vaginal smear, although there is a defined need to standardize the procedures and criteria involved. Computer-based cell morphotype recognition is being developed and may help tremendously in the scoring of Gram-stained vaginal smears.

Furthermore, following the recent surge of molecular analysis of the vaginal bacterial biota, molecular diagnosis of bacterial vaginosis is now pending (2). Species-specific real time PCR techniques are being patented and may become commercially available as diagnostic assays (3). In addition, highly sensitive high-throughput analysis through deep pyrosequencing will further enlighten our knowledge of bacterial diversity with bacterial vaginosis (4). This in turn may lead to the recognition of distinct microflora patterns representing specific subtypes of bacterial vaginosis that may be associated with specific health outcomes. Molecular diagnosis will also document that part of what is now categorized as intermediate microflora actually involves bacterial vaginosis biota. Finally, therapeutic research in this particular area will be guided by our recently acquired knowledge of bacterial vaginosis as a biofilm condition (5).

1. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7:1109-24.
2. Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:750479.
3. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Alqumber MA, Burton JP, Tagg JR, Temmerman M, Vaneechoutte M. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. *BMC Microbiol.* 2007;7:115.
4. Hummelen R, Fernandes AD, Macklaim JM, Dickson RJ, Chagalucha J, Gloor GB, Reid G. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS One.* 2010;5(8):e12078.
5. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:97.e1-6.

Trichomonas vaginalis

Bjørn-Erik Kristiansen, Unilabs Telelab, Skien. Bjorn.erik.kristiansen@unilabs.com

Flagellaten *Trichomonas vaginalis* har mennesket som eneste kjente reservoar. *T. vaginalis* overføres vanligvis seksuelt og kan gi uretritt hos menn og vaginitt hos kvinner. De fleste menn som blir smittet får asymptomatisk infeksjon mens omlag halvparten av kvinnene er uten symptomer. Ved vaginitt vil det være illeluktende, skummende utflod med inflammatoriske slimhinner i vagina ofte med punktblødninger. Det kan være kløe og svie i skjeden, og også blærekatarr. Trikomonasininfeksjon gir sjelden salpingitt eller andre komplikasjoner. Hos menn kan *T. vaginalis* gi uretritt eller prostatittsymptomer

Trikomonas kan også smitte ikke- seksuelt. Protozoen kan overleve i flere timer i fuktige omgivelser og kan smitte gjennom fuktige kluter og boblebad.

Sykdomsbildet ble første gang beskrevet i 1836. På verdensbasis anses trikomonosis å være den vanligste ikke-virale seksuelt overførbare sykdom. WHO oppgir at det i verden smittes ca. 200 millioner mennesker årlig. Trikomonasininfeksjon ansees i dag å forekomme sjeldent i Norge, men hvem vet? Det er en høy forekomst i Russland og i de baltiske land.

Indikasjon for prøvetaking og undersøkelse ved mistenkt trikomonasininfeksjon har vært omdiskutert i Norge. Internasjonalt synes det å være enighet om at gravide kvinner med symptomer bør testes. Ved tidligere strategimøte ble laboratoriediagnostikk av *T. vaginalis*infeksjon ikke anbefalt. Diagnostikken ved trikomonasininfeksjon baserer seg på dyrkning, mikroskopi eller immunologisk baserte hurtigtester for antigenpåvisning. PCR metoder er også utviklet.

Referanser

Trikomonasininfeksjoner. Smittevernbooka 18, FHI, (oppdatert 13.4.2010)

Patullo I et al. Stepwise diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection in adolescent women. *J Clin Microbiol* 2009; 47:59-63

Fluor vaginalis – Sopp

Ingvild Nordøy, Mikrobiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Bakgrunn

Flere typer gjærsopp kan gi vulvovaginitt med fluor vaginalis, men det store flertallet er i prinsippet forårsaket av *Candida* arter. *Candida* sp. er en del av normalfloraen hos 20-70 % av asymptomatiske, friske kvinner (1, 2). Samtidig er *Candida* sp. den nest hyppigste årsak til vaginal infeksjon og ved symptomer på vulvovaginitt vil 15-30 % ha funn av *Candida* sp. som ved candida vulvovaginitt (CVV) (1).

70-75 % av kvinner vil en eller annen gang i livet ha CVV, 40-50 % av kvinner vil oppleve reinfeksjon, mens 5-8 % av kvinner vil oppleve residiverende infeksjoner definert som mer enn 4 infeksjoner per år. Tilstanden ses hyppigst hos unge, fertile kvinner. Flere soppmidler til behandling av CVV er i dag ikke reseptbelagt. Selvbehandling er derfor vanlig forekommende (1). Studier viser dog at kun 11-30 % av de som bruker fungistatiske midler for en antatt CVV faktisk har en candidainfeksjon (1, 2). Når erfaring i tillegg viser at primærleger i liten grad foretar diagnostiske undersøkelser ved mistanke om vaginitt, er det åpenbart at mange kvinner i dag ikke får den behandlingen de skal ha.

Symptomer på CVV er fluor og kløe. Vaginalt ubehag i form av sårhet, irritasjon, brennende smerte ved vannlating, og dyspareuni er også vanlig. Symptomene er verken spesifikke eller absolutte for diagnosen. Fluor behøver ikke være klumpete, men kan være homogen vandig eller tykk. Klinisk deler man tilstanden inn i ukomplisert og komplisert CVV (tabell 1) og dette har betydning for diagnostikken som bør gjøres enten det er primærlege eller gynekolog som er rekvirent. Flertallet av kvinner (80-90 %) har ukomplisert CVV.

Tabell 1. Klassifikasjon av candida vulvovaginitt (1):

Ukomplisert	<ul style="list-style-type: none">• Sporadisk eller sjeldne episoder OG• Milde til moderate symptomer OG• Mistenkt <i>Candida</i> infeksjon OG• Normal, ikke-gravid kvinne
Komplisert	<ul style="list-style-type: none">• Residiverende (≥ 4 per år) episoder ELLER• Alvorlige symptomer eller funn ELLER• Mistenkt eller påvist non-<i>Candida</i> infeksjon ELLER• Mistenkt eller påvist <i>Candida</i> infeksjon hos spesielle pasienter (diabetes, alvorlig syk, immunsupprimert, andre vulvovaginale tilstander eller graviditet)

Alle *Candida* arter kan i prinsippet gi CVV, men dette varierer med geografi og pasientpopulasjon. I USA, Europa og Australia er fortsatt *C. albicans* det vanligste etiologiske agens (2). Av non-albicans *Candida* sp. er *C. glabrata* vanligst forekommende (6, 2). Funn av flere *Candida* sp. er rapportert å

utgjøre 2-5 % av CVV i enkelte studier (2). Artsfordelingen i Norge er ukjent, men gitt Candida forekomsten i andre materialer (blodkultur), er det grunn til å anta *C. albicans* også er hyppigst funn ved CVV også her (2).

Diagnose

Symptomer og kliniske funn er ikke spesifikke for candidavaginitt (2). Diagnostikk må derfor gjøres for å støtte diagnosen. Hvor aggressiv man skal være i diagnostikken er først og fremst avhengig av om pasienten har en ukomplisert eller komplisert CVV. Ved ukomplisert CVV bør diagnosen stilles ved pasienten. Ved komplisert CVV kan det være nødvendig å sende prøve til et mikrobiologisk laboratorium (se flytskjema).

De diagnostiske muligheter vi har er

- Mikroskopi
- pH-måling
- Dyrkning
- Antigenpåvisning? PCR?

Mikroskopi:

Mikroskopi skal gjøres av fluoren og vise blastocyster, hyfer eller pseudohyfer (tabell 2). Om mikroskopi er positiv – hvilket den vil være i 58-80 % av kvinner med CVV (1) – er dyrkning ikke indisert ved en ukomplisert CVV. Er mikroskopien negativ vil dyrkning være indisert. Dersom det er en komplisert CVV vil derimot dyrkning alltid være aktuelt fordi resistensundersøkelse er av interesse.

Materiale: fra fluor

a) Våtpreparat:

- relativt dårlig sensitivitet – ca. 50 % (2, 3)
- med 10 % KOH: øker sensitiviteten betydelig (1).

b) Grampreparat:

- bedre sensitivitet enn våtpreparat
- prepareringstiden er lenger

c) Calcofluor white-preparat: krever fluorescensmikroskop

pH-måling:

Måling av *pH* skal gjøres i materiale tatt fra vaginalveggen og ikke fra fluor. Ved CVV vil pH være normal (4.0 – 4.5). pH over denne verdien indikerer annen infeksjon – bakteriell vaginose eller trichomonas infeksjon. Ph måling er en:

- rask undersøkelse
- støtter diagnosen

Dyrkning:

Dyrkning er fortsatt gullstandarden for påvisning av CVV med en sensitivitet på ca. 90 % (14). Mengdeangivelse er vesentlig: funn av få kolonier har betydelig lavere sensitivitet (23 %) enn funn av mange kolonier (85-90 %) (8, 2). Dyrkning bør gjøres ved ukomplisert CVV der mikroskopi er negativ – dvs. i ca. 20-50 % av tilfellene. Ved komplisert CVV hvor behandling skal igangsettes skal identifikasjon og ev. resistensbestemmelse utføres. Bruk av kromskåler har i studie vist vel så god sensitivitet som selektiv skål (10).

- Materiale: fluor

- Medium: bruk selektivt medium. Kromskåler kan også være nyttige. -

Dyrkningsbetingelser:

37 grader i luft med 5 % CO₂ (Kromskål: uten CO₂)

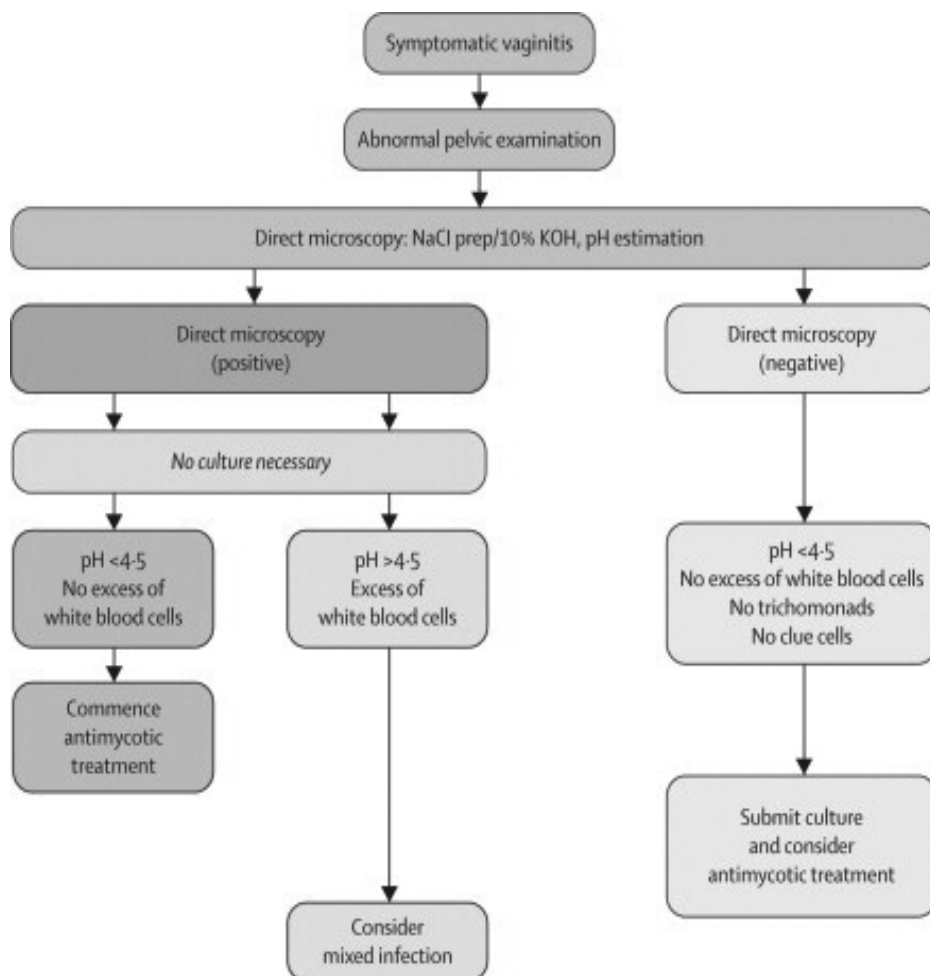
2 d er vanligvis tilstrekkelig for vekst av gjærsopp. Ved bruk av soppmidler kan denne forlenges.

Andre:

Det har i den siste tiden kommet flere *antigentester* på verdensmarkedet, men både nytteaspektet og økonomi ved bruk av disse i praksis er ukjent (2, 3, 4, 5). Sensitiviteten er i studier bedre enn mikroskopi.

Undersøkelse ved *PCR* metodikk ved CVV er beskrevet (2). Begrensningen er at man trenger en PCR som kan skille de forskjellige *Candida* sp.. Økte kostnader ved denne type undersøkelse, gjør den helle ikke attraktiv.

Flytskjema ved symptomatisk vaginitt



J. D. Sobel *The Lancet* 2007;369:1961-71

Resistensbestemmelse

Resistensbestemmelse skal utføres ved komplisert CVV hvor peroral behandling er indisert. Midlene det testes mot skal være aktuelle i behandlingen.

Referanser:

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369:1961-71.
2. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, et al. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2006;104:926-30.

3. Bro F. Vaginal microbial flora in women with and without vaginal discharge registered in general practice. *Dan Med Bull* 1989;36:483-85.
4. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:637-52.
5. Ferris DG, Dekle C, Litaker MS. Women`s use of over-the-counter antifungal medications for gynecological symptoms. *J Fam Pract* 1996;42:595-600.
6. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, et al. Over-the counter antifungal misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002;99: 419-25.
7. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;4:55 (RR-11):54.
8. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:253-73.
9. Hetticarachchi N, Ashbee H R, Wilson J D. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect* 2010;86:99-100.
10. Guzel AB, Ilkit M, Akar T, Burgut R, Demir C. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID Candida agar versus CHROMagar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Med Mycol* 2010; Early Online,1-10.
11. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsåker T, Gaustad P, and the Norwegian Yeast Study Group. *J Clin Microbiol* 2006;44:1977-81.
12. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368-78.
13. Bergman JJ, Berg AO, Schneeweis R. et al. Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of Candida vaginitis. *J Fam Pract* 1984;18:549-52.
14. Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MHT, et al. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:820-3.
15. Eckert L. Acute vulvovaginitis. *New Engl J Med* 2006;355:1244-52.
16. Chatwani AJ, Mehta R, Hassan S, et al. Rapid testing for vaginal yeast detection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:309.e1-4.
17. Marot-Leblond A, Nail-Billaud S, Pilon F, Beucher B, Poulain D, Robert R. Efficient diagnosis of vulvovaginal candidiasis by use of a new rapid immunochromatography test. *J Clin Microbiol* 2009;47:3821-5.
18. Dan M, Leshem Y, Yeshaya A. Performance of a rapid yeast test in detecting *Candida* spp. in the vagina. *Mycology* 2010;67:52-5.
19. Matsui H, Hanaki H, Takahashi K ,et al. Rapid detection of vaginal *Candida* species by newly developed immunochromatography. *Clin Vacc Immunol* 2009;16:1366-8.
20. Trama JP, Adelson ME, Raphaelli I, et al. Detection of *Candida* species in vaginal samples in a clinical laboratory setting. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:63-7.

PROSTATITT

Gorm Hansen, Bakteriologisk laboratorium, Mikrobiologisk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Aker.

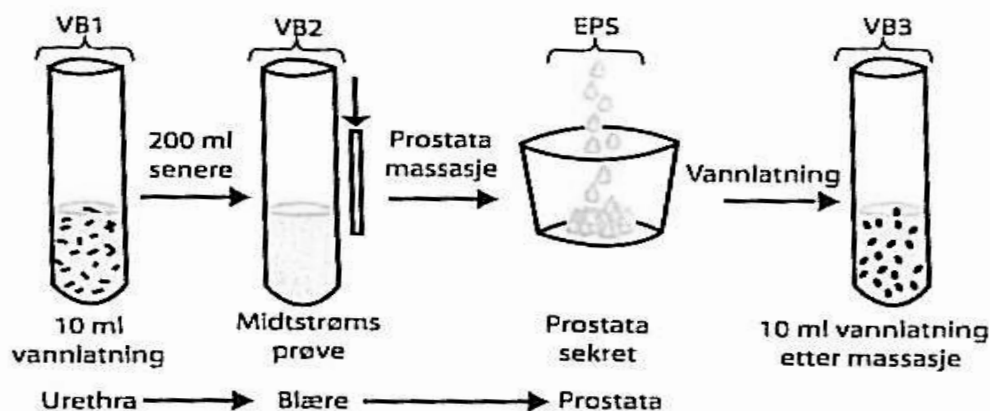
Klassifikasjon:

Presis klassifisering av prostatitt har over tid vært problematisk, blant annet på grunn av mangel på internasjonal konsensus vedrørende etiologi og diagnostiske kriterier. Prostatitt inndeles nå grovt sett i inflammatorisk prostatitt og bakteriell prostatitt, hvorav sistnevnte har en akutt form (1- 5 % av prostatitter) og en kronisk (5-10 %) (1).

Diagnostikk:

Prostatittdiagnosen baserer seg i stor grad på symptomer bl.a. med en grundig sykehistorie (evt. symptomscoringskjema) og klinisk undersøkelse.

For å skille mellom bakteriell og inflammatorisk prostatitt brukes funn av bakterier og leukocytter i (fraksjonert) urin og EPS (expressed prostatic secretion) som parametere (2) (figur 1). Undersøkelse av sæd har sannsynligvis lavere sensitivitet.



Figur 1

4-glassprøven for lokalisering av infeksjoner i nedre urinveier

Mikrobiologiske agens:

Mikrobiologiske agens som ansees som vanligste årsak til både akutt og kronisk bakteriell prostatitt, er bakterier i *Enterobacteriaceae*-gruppen, spesielt *E.coli*, samt enterokokker. *C. trachomatis*, *T. vaginalis* and *U. urealyticum* er imidlertid i enkelte studier beskrevet å være årsak til over halvparten av tilfelle med kronisk prostatitt (3). Gonokokker ansees å være relativt sjelden årsak til prostatitt. Det samme gjelder strikt anaerober bakterier; som det rapporteres mest om i forbindelse med kasuistikkpresentasjoner.

Det er omdiskutert hvorvidt relativt hyppige funn av corynebakterier og koagulase-negative stafylokokker i EPS er uttrykk for infeksjon i prostata eller kontaminering av ytre uretra (4).

Identifikasjon: Direkte mikroskopi av EPS og urin, samt dyrkning av EPS, urin og uretrapensel med konvensjonelle og evt. tilpassede rike medier er aktuelle identifikasjonsmetoder. Molekylærbiologisk metodikk kan være et viktig supplement pga. relativt stor forekomst av ikke dyrkbare agens.

Behandling: Antibiotikaregimene som bør anvendes vil naturlig nok være avhengig av agens og evt. resistensprofil i tillegg til midlenes penetransjonsegenskaper i prostatavev bl.a. lipidløslighet og molekylstørrelse. Forsøksvis empirisk behandling vil ikke sjelden være indisert på grunn av at agens ikke kan påvises. Behandlingslengde beror i stor grad på om infeksjonen er akutt eller kronisk (5).

Referanser

1. Naber K et al. Guidelines on management of urinary and male genital tract infections. Eur. Urol. 2001;40: 576-588
2. Bjerklund Johansen T. Prostatitt, en strukturert tilnærming. Tidsskrift for urologiske sykdommer., 2005
3. Škerk V et al. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. Coll Antropol. 2006; 30. Suppl 2: 145-149
4. Domingue G and Hellstrom W. Prostatitis. Clinical Microbiology Reviews, 1998
5. Lipsky BA et al. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010; 50:1641-1652.doi: 10.1086/652861

Infeksjoner ved spiralbruk: med fokus på *Actinomyces* og aktinomykose

Rune Skjåstad, Mikrobiologisk avdeling, HUS. 5021 Bergen. E-mail: rusk@helse-bergen.no

Infeksjoner ved spiralbruk forekommer svært sjelden, spesielt etter at moderne kobber og hormonspiraler er tatt i bruk(1, 2). I nyere artikler beskrives infeksjonsfaren ved spiralbruk som svært liten og at infeksjonsfaren i tidligere publikasjoner er overestimert. (1, 2).

Tidlige infeksjoner innen en måned etter innsetting forekommer hyppigere enn sene infeksjoner(1, 2). De relateres til inokulasjon under selve innsettingen og agens utgjøres av vanlige underlivs patogener. Ved lang tids spiralbruk (flere år, ofte etter minimum 8 år) kan en langsomt progredierende, abscessdannende infeksjon kalt aktinomykose (acm) en sjelden gang utvikles. (3, 4). Klassisk acm forårsakes hyppigst av *Actinomyces israeli* oftest i en polymikrobiell flora. Det er noe uenighet i litteratur, men acm synes også å kunne forårsakes av andre agens enn *Actinomyces* (Ac) (3).

Det er påvist 34 spesies innen Ac, hvorav 20 er fra humane kilder (5). Syndromet acm gir abscessdannelser, invasjon gjennom naturlige vevsgrenser, eventuelt med fisteldannelse.

Svovelkorndannelse med filamentøse, grampositive mikrober anses for typisk Acm (4, 6). Histologi, cytologi og immunfluorescens kan brukes som støtte for diagnosen acm.

De klassiske Ac (*A. israeli*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. gerencseriae*) og spesielt *A. israeli* er ansett som patogene agens ved acm (3, 5, 6). Betydningen av andre Ac i relasjon til acm er noe mer usikker (5). Det spesielle ved acm og motivasjonen for å identifisere Ac, er at tilstanden ofte kan behandles ved langtids antibiotikabehandling, slik at mutilerende kirurgi kan unngås (3).

Begrepsforvirring eksisterer, da acm også brukes om mer diffuse, ikke-abscessdannende infeksjoner der Ac inngår.

Påvisning av Ac som årsak til genital acm, kompliseres ved at Ac periodevis koloniserer cervix og vagina hos ca 5 % av asymptomatiske kvinner og anses som del av normalflora (3, 7). Kolonisering med Ac forekommer oftere hos spiralbrukende kvinner enn ved ikke spiralbrukende (3). Påvist Ac fra usterile koloniserte områder som vagina og cervix, vil således ikke ha klinisk betydning.

Ac er fakultativ anaerob og kan påvises ved anaerob dyrkning, de er resistente overfor metronidazol, en egenskap som kan brukes for å isolere dem i en anaerob blandingsflora. Gramfarging viser forgreinede grampositive staver. Katalase er oftest negativ. Aerotolerante stammer forekommer som kan vanskeliggjøre diagnostikk. Ac kan behøve 10 dager på å vokse og ved blandingsinfeksjoner kan de være vanskelige å identifisere. Dyrkning mer enn 7 dager er teknisk vanskelig grunnet uttørring av mediene. Av kommeriselle ID systemer er Rapid ID 32 A er noe bedre enn Rapid ANA II. Vitek 2 har nylig fått et anaerobt kort som kan identifisere Ac, og nytteverdi bør valideres. Felles for systemene er at de inneholder få spesies. I tillegg kan noen spesies ha varierende biokjemiske egenskaper (*A. naeslundii/viscosus*) (5), slik at spesies ID vanskeliggjøres dersom sekvensering ikke er tilgjengelig. Det eksisterer selektive skåler inneholdende metronidazol (5), men disse må spesialbestilles og ansees derfor lite hensiktsmessige dersom det ikke utføres et betydelig antall undersøkelser. Alternativt kan egen FAA-skål med 3-4 metronidazol lapper brukes i tillegg til vanlig FAA.

Ac er penicillin følsomme og langtids p.o behandling kan være aktuelt. Resistensbestemmelse med E-test kan utføres. Ac er invitro følsomme for penicillin, cefalosporiner, tetracyclin, erytromycin, clindamycin og imipenem. Lite effekt av kloksacillin, fluorokinoloner, aminoglykosider, aztreonam og metronidazol (6).

Forslag til anbefaling for undersøkelse av underlivsprøver ved spiralbruk:

Cervix: Periodevis kolonisering av Ac forekommer, og hyppigere hos asymptomatiske spiralbrukere. Påvisning av Ac bør ikke utføres

Aspirat/biopsier fra normalt sterile områder: Anbefaler påvisning av Ac, også i blandingsflora. Utfør dyrkning anaerobt på FAA skål med metronidazol lapper minimum 7 dager, videre identifisering av Ac og resistensbestemmelse.

Spiral som prøvemateriale: Utfør vanlig aerob/anaerob dyrkning 2 dager med tanke på agens som gir akutte infeksjoner. Unntaksvis kan langtidsdyrkning vurderes.

Ved mistanke om aktinomykose fra langtids spiralbrukere, må sterile aspirater/biopsier tas fra infeksjonsfokus.

Referanser

1. Burkman RT. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: evolving perspectives on the data. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(12 Suppl):S35-41.
2. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet.* 2000 16;356(9234):1013-9.
3. Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):142-9.
4. Valbø A, Rønning EJ, Aaberg M. Aktinomykose som komplikasjon til spiralbruk. [Actinomycosis as a complication of intrauterine device use]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010;130(8):830-2.
5. Hall V. *Actinomyces*--gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe.* 2008;14(1):1-7.
6. Smego RA, Jr., Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1255-61; quiz 62-3.
7. Persson E, Holmberg K. A longitudinal study of *Actinomyces israelii* in the female genital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(3):207-16.

Mikrobiologisk prøvetaking ved seksuelle overgrep - voksne/ungdom og barn

Cecilie Hagemann, cecilie.hagemann@stolav.no
Overgrepsheten/ Kvinneklubben
St Olavs Hospital

VOKSNE/UNGDOM

BAKGRUNN

Fra 2009 er det blitt overgrepsmottak i alle fylker (1), enten ved interkommunale legevakter eller gynekologiske sykehusavdelinger. Blant oppgavene er å undersøke pasientene i forhold til seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) (2). For enkelte pasienter kan angst for SOI være den viktigste årsaken til kontakt.

I studier fra voldtektsmottak varierer andelen av positive prøver mellom 4 og 56 % (3). Risiko for smitte er avhengig av kondombruk, antall overgripere, seksuelle handlinger, ejakulasjon, samt påførte skader (blodbårne infeksjoner). Screening som gjøres ved den initiale kontakt skiller ikke mellom allerede eksisterende infeksjon og nysmitte. Positiv prøve representerer sannsynligvis allerede eksisterende infeksjon, bortsett fra når smittet sæd oppsamles i prøvepinnen.

Oppfølgingen av pasientene varierer; mange møter ikke til de planlagte kontrollene, og infeksjoner med lang inkubasjonstid påført ved overgrepet, kan bli oversett. Rutinemessig tilbud om en profylaktisk engangsdose med azitromycin (2) til ofre som henvender seg akutt etter overgrep, vil maskere den "sanne insidens" av SOI ved voldtekt.

Overgriper pågripes sjelden, og undersøkelse **av ham er basert på frivillighet. Hvis resultatet av undersøkelsen av ham er positivt**, kan sofistikerte type-teknikker brukes som "bevis" på at den mikroben som er påvist hos offeret, er den samme som på mistenkt overgriper. **Påført SOI ved voldtekt gir straffeskjerping, jfr. Straffelovens §192 3.ledd**, men påvisning av SOI hos seksuelt aktive kvinner etter voldtekt, vil sjelden være av avgjørende betydning i en anmeldt voldtektssak (4).

STATUS FOR TEMAET I DAG

Det finnes britiske, kanadiske og amerikanske retningslinjer for testing for SOI i forbindelse mottak av ungdom/voksne utsatt for seksuelle overgrep (5-7). I tillegg er det publisert danske (4) og norske anbefalinger (2, 8). Generelt er de amerikanske retningslinjene noe mer omfattende enn de nordiske. De kanadiske er de nyeste.

FORSLAG TIL NASJONALE NORSKE RETNINGSLINJER FOR VOKSNE/UNGDOM

Prøver tatt fra cervix/vagina

- *Chlamydia trachomatis* (CT) og *Mycoplasma genitalium* (MG): PCR (ikke dyrkning). Hva innebærer positivt prøvesvar på MG?
- *Neisseria gonorrhoeae* (NG): Dyrkning pga behov for resistensbestemmelse og problem med falsk positive PCR-tester (men de kanadiske er mer for PCR)

Kun på indikasjon (utflod, lukt med mer):

- *Trichomonas vaginalis* (TV), *Candida albicans* (CA) og bakteriell vaginose/ *Gardnerella vaginalis*. Hva med *Ureaplasma*? I amerikanske, kanadiske og engelske retningslinjer anbefales TV tatt rutinemessig (6). Mikroskopi, dyrkning?

Prøver tatt fra urin (første stråle)

- *CT* og *MG*: PCR

Prøver tatt fra rectum

- *CT* og *MG*: PCR
- *NG*: Dyrkning, se over

Prøver tatt fra fauces

- *CT* og *MG*: PCR
- *NG*: Dyrkning

Prøvetaking hos menn fra uretra/glans utgår, bortsett fra i sjeldne tilfeller da det er behov for uretratest for *NG*

Fra suspekte sår

- *Herpes simplex virus (HSV)*: PCR
- Andre mikrober?

Serologiske prøver

- Hepatitt B (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc)
- Hepatitt C
- HIV (antigen – antistoff combo test)
- Syfilis

Oppfølgende prøver kan følge danske retningslinjer (4). Nye prøver etter 2-4 uker ved symptomer eller hvis ikke behandlet med azitromycin, samt gjentatt serologi etter 6 uker og 3 (6) måneder. Ved spesiell engstelse for HIV overføring og under anti-HIV posteksposisjons-profylakse kan hyppigere prøvetaking for HIV avtales.

Det er viktig å sikre rutinene, slik at man unngår bevisforspillelse i en evt politisak. Rutinene bør være tilsvarende de som finnes for rettstoksikologisk prøvetaking, samt for sæd/DNA- vattpinner som sikres til Rettsmedisinsk institutt i Oslo: Hyppig hanskebytte, rent utstyr, tydelig merking av identitet tilsvarende den i journal, og ideelt sett bør to personer attestere på at materialet er riktig merket, oppbevart, klargjort og pakket for transport (2).

BARN

BAKGRUNN

Medisinsk undersøkelse av barn ved mistanke om seksuelle overgrep er underlagt spesialisthelsetjenesten (barneavdelinger) eller barnehusene (knyttet til politietaten). Vaginale og evt. rektale prøver (man tar ikke prøver fra cervix og hvis nødvendig med spekulumundersøkelse skal man gjøre dette under anestesi (fremmedlegeme)), på et prepubertalt barn kan være ubehagelig, smertefullt og påføre barnet et nytt traume, derfor er det anbefalt at kun spesialtrente klinikere (i Norge som regel barneleger) skal håndtere slike pasienter (9).

Til forskjell fra henvendelser fra ungdom/voksne vil overgrepene i de fleste tilfeller ligge noe tilbake i tid (uker, måneder, år). Bare sjelden vil medisinske funn kunne ”bevise” overgrep, historien som barnet forteller vil oftest være viktigere. Den medisinske undersøkelsen har bl.a. som formål å oppdage og behandle skader, sykdom og graviditet, samt sikre bevis i de tilfeller der dette er mulig (10). Man anbefaler å teste for SOI uten å gi profylaktiske antibiotika. Påvisning av SOI vil styrke mistanken om seksuelle overgrep, selv om man i nyere litteratur er mer tilbøyelig til å ta forbehold (9). Dersom undersøkelsen skjer kort tid fra overgrepet, er det anbefalt å ha en oppfølgende kontroll etter den første undersøkelsen for å fange opp sykdommer med lang inkubasjonstid, og siden det ikke gis profylaktisk antibiotika.

STATUS FOR TEMAET I DAG

Man anbefaler å følge akuttveilederen i pediatri (11): Mikrobiologiske prøver tas ved anamnese på/funn forenlig med penil kontakt, ved inflammasjon og utflodsproblemer hos prepubertale jenter.

- Ta prøve på *CT*, *NG* og *TV* (fra vulva/vagina, evt rectum, urin (første stråle) på gutter?)
- Ved utflodsproblematikk: Aerob dyrkning og prøve på *CA*. (Hva med *Gardnerella vaginalis* og *Ureaplasma*?)
- Virusprøver på indikasjon; sår, vesikler, residiverende svie/sår/blødning
- Serologi (hepatitt B og C, HIV, Syfilis) ved mistanke om genital kontakt og ukjent smittestatus hos overgriper

Dersom kort etter overgrep tas nye prøver etter 2-4 uker (inkubasjonsfase), samt gjentatt serologi etter 3 måneder.

Jenter etter menarche følger samme retningslinjer som ungdom/voksne.

Man anbefaler samme diagnostiske metode som for voksne, dvs PCR-teknikk for *CT* (PCR- teknikken er overlegent dyrkning, og problemet med falsk positivt testresultat er på et minimum pga at det alltid brukes flere alternative bekreftende genetiske tester) og *HSV*, dyrkning for *NG*. For *TV* er mikroskopi å foretrekke, evt dyrkning? For *CA* utstryk eller dyrkning?

Det finnes noe mer omfattende britiske og kanadiske retningslinjer til sammenlikning (12, 13).

TOLKNING AV PRØVESVAR OG RETTSLIGE KONSEKVENSER, RAPPORTERING TIL BARNEVERN/POLITI

Internasjonale retningslinjer har for et par år siden blitt modifisert. Man er mer usikker på betydningen av særlig kondylomer og *HSV* i forhold til seksuelle overgrep mot barn (9):

Uavklart, ikke sikkert diagnostisk for seksuelt overgrep

- **Genitale eller anale *condyloma acuminata*, hvis fravær av overgrepshistorie**
- ***HSV* type 1 eller 2 i anogenitalt område, hvis fravær av overgrepshistorie**

Diagnostisk for seksuell kontakt/seksuelt overgrep

- **Positiv bekreftet dyrkning av *NG* fra anus, genitalia eller fauces på et barn utenom neonatalperioden**
- **Bekreftet syfilis-diagnose (ikke påført perinatalt)**
- ***TV* påvist ved mikroskopi eller dyrkning hos et barn > 1 år**
- **Positiv test for *CT*, prøve tatt fra anogenitalt område, barnet er > 3 år (egentlig har CDC kun godkjent dyrkning)**
- **Positiv serologi for HIV (ikke perinatal transmisjon, fra blodprodukter eller nålestikk)**

REFERANSER

1. Johnsen G, Alsaker K, Hunskaar S. Overgrepsmottak i Norge 2009: Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin, Uni helse2010.
2. Overgrepsmottak: Veileder for helsetjenesten. Oslo, Norway: Sosial- og helsedirektoratet; 2007.

3. Lamba H, Murphy SM. Sexual assault and sexually transmitted infections: an updated review. *Int J STD AIDS*. 2000 Aug;11(8):487-91.
4. Worm AM, Sidenius K, Hilden M. Seksuelt overførte infeksjoner og seksuel vold mot kvinner. Forslag til undersøgelse, profylaktisk behandling og opfølgning. *Ugeskr Laeger*. [Oversigtsartikel]. 2002;41(164):4768-73.
5. Management of adult victims of sexual assault. British Association for Sexual Health and HIV; 2001 [cited 2010 24. juni]; Available from: <http://www.bashh.org/guidelines>
<http://www.bashh.org/documents/54/54.pdf>.
6. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Chapter on Sexual Assault and STDs. Centers for Disease Control, USA; 2006 [cited 2010 24. juni]; Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>
7. Sexual Assault in Postpubertal Adolescents and Adults. Public Health Agency of Canada; 2010 [cited 2010 24. aug.]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/606sexassault-eng.pdf>.
8. Hagemann CT, Schei B, Finnanger T. Seksuelle overgrep i Veileder i Generell Gynekologi 2009, Norsk Gynekologisk Forening. 2009; Available from: <http://www.legeforeningen.no/id/157788.0>.
9. Adams JA. Guidelines for medical care of children evaluated for suspected sexual abuse: an update for 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Oct;20(5):435-41.
10. SHDIR. Seksuelle overgrep mot barn: en veileder for hjelpeapparatet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, Barne- og familiedepartementet; 2003.
11. Myhre AK, Borgen G. Seksuelle overgrep i Veileder i akutt pediatri 2007, Norsk barnelegeforening. 2007; Available from: <http://www.legeforeningen.no/id/122449.0>.
12. Management of STIs and related conditions in children and young people. British Association for Sexual Health and HIV; 2010 [cited 2010 24. juni]; Available from: <http://www.bashh.org/guidelines>.
13. Sexual Abuse in Peripubertal and Prepubertal Children. Public Health Agency of Canada; 2010 [cited 2010 24. aug.]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/605sexabuse-eng.pdf>.

ADRESSELISTE

Programkomité

Péter A. Csángó (leder) : csango@gmail.com
Elisebet Haarr: hael@sus.no
Pål Arne Jenum: PalArne.Jenum@vestreviken.no
Kjersti Wik Larssen: kjersti.wik.larssen@stolav.no

Møteledere

Truls Michael Leegaard: truls.michael.leegaard@ahus.no
Fredrik Müller: fredrik.muller@medisin.uio.no
Péter A. Csángó: csango@gmail.com

Foredragsholdere/Lecturers

Gorm Hansen: Gorm.Hansen@oslo-universitetssykehus.no
Cecilie Hagemann: cecilie.hagemann@ntnu.no
Rune Egil Skjåstad: rune.egil.skjastad@helse-bergen.no
Svein Arne Nordbø: Svein.A.Nordbo@ntnu.no
Magnus Unemo: magnus.unemo@orebroll.se
Gunnar Størvold: Gunnar.Storvold@oslo-universitetssykehus.no
Christine Jonassen: christine.jonassen@ahus.no
Ole Erik Iversen: ole.iversen@helse-bergen.no
Rita Verhelst: Rita.Verhelst@gmail.com
Lumnije Dedi: lumnije.dedi@uus.no
Ingvild Nordøy: Ingvild.Nordoy@oslo-universitetssykehus.no
Bjørn Erik Kristiansen: bjorn.erik.kristiansen@unilabs.com
Torvald Ripa: torvald.ripa@lthalland.se
Hans Blystad: hans.blystad@fhi.no
Harald Moi: harald.moi@medisin.uio.no
Martin Steinbakk: martin.steinbakk@fhi.no
Arvid Emil Nilsen: arvid.nilsen@helse-bergen.no

Referansegruppen for virologi og serologi

Helge Myrmel: helge.myrmel@helse-bergen.no

Svein Arne Nordbø: Svein.A.Nordbo@ntnu.no

Elisebet Haarr: hael@sus.no

Dag Hvidsten: Dag.Hvidsten@unn.no

Alexa Stutzer: alexa.stutzer@helsenr.no,

•Gunnar Hoddevik: gunnar.hoddevik@fhi.no

•Ingeborg Aaberge: Ingeborg.Aaberge@fhi.no

•Inger Sofie Samdal Vik: Inger.Sofie.Samdal.Vik@fhi.no

•Susanne Gjeruldsen Dudman: susanne.gjeruldsen.dudman@fhi.no

• = Arbeidsgruppe

Referansegruppen for bakteriologi

Pål A. Jenum: pal.jenum@vestreviken.no

Jan Egil Afset: jan.afset@stolav.no

Ingvild Nordøy: ingvild.nordoy@oslo-universitetssykehus.no

Hanne Husom Haukland: hanne.husom.haukland@helse-nord.no

Trond Ranheim: trond.ranheim@ahus.no

•Per Sandven: per.sandven@fhi.no

•Turid Mannsåker: turid.mannsaker@fhi.no

•Martin Steinbakk: martin.steinbakk@fhi.no

•Astrid Wester: astrid.louise.wester@fhi.no

• = Arbeidsgruppe

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern

Bestilling:
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

ISBN 978-82-8082-465-3 trykt utgave
ISBN 978-82-8082-466-0 elektronisk utgave
Opplag: 100