

Tieteessä | kättä pidempää

EIJA HILTUNEN-BACK

LT, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri
HUS, Tulehduskeskus,
Iho- ja allergiasairaala

MIRJA PUOLAKKAINEN

lääketieteellisen mikrobiologian dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Helsingin yliopisto, virologian osasto sekä HUSLAB, virologian ja immunologian osasto

KIRJALLISUUTTA

- 1 Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta 2018. www.thl.fi/ttr/gen/rpt/tilastot.html
- 2 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Seksitaudit. Käypä hoito -suositus (8.5.2018). www.kaypahoito.fi
- 3 Jokiranta S, Valtonen K, Kutvonen H ym. Klamydian ja tippurin Internet-pohjaisen kotinäytteenot-topalvelun tulokset Vantaalla. *Suom Lääkäril* 2017;72:419–24.
- 4 Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae – 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1–19.
- 5 Bradshaw CS, Jensen JS, Wates KB. New horizons in Mycoplasma genitalium treatment. *JID* 2017;216:S412–9.
- 6 Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Strydom A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*. 2016;27:333–48. doi:10.1177/0956462415618837

Oireettomuus yleistä tippurissa ja klamydiassa

- Tippuritartunnat ovat lisääntyneet. Niitä ei voi kliinisesti erottaa klamydiatartunnoista.
- Oireettomuus on yleistä kummassakin taudissa. Ne tulee testata yhtä aikaa.
- Genitaalialueen klamydiainfektio hoidetaan atsitromysiinillä tai doksisykliinillä ja genitaalialueen ulkopuoliset infektiot doksisykliinillä.
- Tippurin hoito toteutetaan herkkyysmäärityksen mukaan. Viljelyn merkitys diagnostiikassa korostuu.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään tartuntatautirekisteriin ilmoitetut tippuritapaukset ovat lisääntyneet hälyttävästi sekä miehillä että naisilla v. 2015–17. Nuorilla aikuisilla on yhä enemmän tartuntoja, ja oireettomuus on yleistä. Naisten klamydiatartunnat painottuvat edelleen nuoriin aikuisiin (taulukko 1).

HIV- ja kuppamatartuntojen määrät ovat pysyneet ennallaan. Tilastoissa korostuvat miesten välisessä seksissä saadut tippuri- ja kuppamatartunnat (1).

Artikkelissa keskitytään muutamisiin aiheisiin, jotka askarruttavat seksiteitse tarttuvia tauteja hoitavia lääkäreitä ja hoitajia perusterveydenhuollossa.

Uusia testauskäytäntöjä

Tutkimusten ja näytteenottokohtien valitsemiseksi on tärkeää selvittää potilaan tartuntariski, -ajankohta ja tartuntatavat. Jos potilaalla on ollut suojaamatonta oraali- tai anaaliseksiä, näytteet tulee ottaa genitaalialueen lisäksi tartunnalle alttiina olleilta alueilta (2), etenkin jos kyseessä on ollut miesten välinen seksi.

itse otetut näytteet. Esimerkiksi Vantaalla on jo vuosia ollut tarjolla internet-pohjainen klamydian ja tippurin etättestauspalvelu (3). Näytteenottovälineet ja -ohjeet tilataan kotiin, ja näyte lähetetään laboratorioon. Tilaaaja saa tutkitusta näytteestä ilmoituksen tekstiviestillä. Jos tulos on positiivinen, palvelu opastaa varaamaan ajan terveysasemalta. Jos positiivisen tuloksen saanut henkilö ei ole itse yhteydessä terveydenhuoltoon, terveysasemalta otetaan häneen yhteyttä hoidon toteuttamiseksi. Etättestauksen avulla on havaittu enemmän tartuntoja kuin perinteisessä testauksessa.

Ensivirtsanäytteenotto on varsin helppo ohjeistaa. Oikein annettuna ensivirtsanäyte soveltuikin erinomaisesti miesten infektioiden diagnostiikkaan.

Naisilla sen sijaan vaginan limakalvolta itse otettava tikkunäyte on osoittautunut ensivirtsanäytettä paremmaksi näytteeksi *C. trachomatis*- ja gonokokki-infektioiden diagnostiikassa (4). Vaginan limakalvonäytteitä tutkimalla löydetään n. 10 % enemmän tartunnan saaneita kuin tutkimalla ensivirtsanäytteitä. Tämä on ymmärrettävää, sillä vain osalla naisilla on *C. trachomatis*-infektion aikana virtsaputkitulehdus, mutta useimmilla on kohdunkaulan tulehdus.

Atsitromysiini vai doksisykliini klamydiaan?

Suomessa *C. trachomatis*-bakteerin hoitoon on suositeltu ensisijaisesti kerta-annosta atsitromysiiniä (2). *C. trachomatis* ei ole osoitettu kehittävän resistenssiä atsitromysiinille, mutta osalla potilaista testitulokset on yhä positiivinen jälkitarkastuksessa neljän viikon kuluttua hoidosta. Tämä johtuu etupäässä muista syistä, kuten hoitamattomalta partnerilta saadusta uudesta tartunnasta.

Tippurin hoito on todellinen haaste lähivuosina.

Chlamydia trachomatis-infektio on tavallisimpia seksiteitse tarttuvia tauteja. Laboratoriodiagnostiikkaa on laajalti saatavilla, ja nykyiset nukleinihapon osoitukseen perustuvat testit ovat herkkiä ja tarkkoja. Samasta näytteestä voidaan selvittää sekä klamydia- että tippuritartunta (taulukko 2).

Tutkimuksen hakeutumisen kynnyksistä madaltanevat ns. kotinäytteenotto ja hoitopaikoissa

VERTAISARVIOITU



- 7 Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85–92.
- 8 Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis* 2015;15:364.
- 9 Jalava J, Räisänen K. Bakterien mikrobilääkeresistenssi Suomessa: Finres 2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-958-3>
- 10 Pätäri-Sampo A, Korhonen S. HUSRES Annual Report 2016. www.hus.fi/ammattilaiselle/huslab-ammattilaisille/tilastot/.
- 11 Jensen JS, Cusini M, Gombert M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650–6.
- 12 Tallgren S, Hirvonen J, Aittoniemi J, Hynninen P, Pasternack R. *Mycoplasma genitalium* – miten tutkin ja hoidan. *Suom Lääkäril* 2017;72:2823–5.
- 13 Hokynar K, Hiltunen-Back E, Mannonen L, Puolakkainen M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. *Int J STD AIDS* 2018 Jan 1;956462418764482. doi: 10.1177/0956462418764482. [Epub ahead of print].
- 14 de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:697–704. doi: 10.1586/14787210.2014.901169. Epub 2014 Mar 21.
- 15 Korhonen S, Hiltunen-Back E, Puolakkainen M. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* in rectal and pharyngeal specimens: identification of LGV genotypes in Finland. *Sex Transm Infect* 2012;88:465–9.

Atsitromysiinin käytöllä saatetaan vaikuttaa muiden bakteerien (mm. *Mycoplasma genitalium*) antibioottiherkkyyteen ja hankaloittaa niiden aiheuttamien infektioiden hoitoa (5).

Doksisykliinikuuri (7 vrk) onkin hyvä vaihtoehto *C. trachomatis* -infektion hoitoon etenkin oireisilla potilailla (taulukko 3). Doksisykliiniä suositellaan myös nielun, peräaukon ja silmän klamydiatartuntojen hoitoon (2,6). Jos ei ole mahdollista ottaa näytettä kaikista tartuntapaikoista, kannattaa klamydian hoidoksi valita doksisykliini. Se kattaa paremmin myös ekstragenitaaliset infektiot.

Uhkana resistentit tippurikannat

Tippurin hoito on todellinen haaste lähivuosina. Muualta on jo pitempään raportoitu gonokokkikannoista, jotka ovat resistenttejä tippurin hoitoon nykyään laajalti käytetyille keftriaksonille (7,8). Gonokokki on vuosikymmenien kuluessa lopulta muuttunut vastustuskykyiseksi kaikille sen hoitoon käytetyille mikrobilääkkeille (8).

Suomessa todetuista tippuritapauksista noin puolessa on saatu viljelystä, eikä keftriaksonille resistenttejä gonokokkikantoja ole toistaiseksi raportoitu (9). On erittäin tärkeää pyrkiä viljelemään kaikki nukleinihappopositiiviset näytteet ennen mikrobilääkehoidon aloittamista, jotta resistentit kannat löydetäisiin varhaisessa vaiheessa eivätkä ne pääsisi leviämään.

Nykyisten kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan tippuri hoidetaan herkkyysmäärittelyn mukaan. Jos hoito joudutaan esimerkiksi potilaan voimakkaiden oireiden takia aloittamaan ennen viljelyvastauksen valmistumista, hoidoksi valitaan keftriaksoni 500 mg lihakseen ja atsitromysiini 2 g suun kautta (taulukko 3) (7). Tämä

suositus tulee muuttumaan lähitulevaisuudessa, koska gonokokin atsitromysiiniresistenssi on lisääntymässä. HUS-alueella v. 2016 viljeltyjen näytteiden perusteella 13 %:lla potilaista oli atsitromysiinille resistentti gonokokki (10).

Tippurin hoidon onnistuminen on erityisen tärkeää varmistaa ottamalla neljän viikon kuluttua hoidosta nukleinihapon osoitustesti paikoista, joista tartunta on alun perin todettu. Tartuntaketjujen selvittäminen entistä aktiivisemmin on välttämätöntä, jotta oireettomatkin seksikumppanit saataisiin tutkittua ja hoidettua.

”Uudet” seksiteitse tarttuvat taudit

Seksiteitse tarttuvaksi taudinaiheuttajaksi on vakiintumassa myös *Mycoplasma genitalium*. Sen diagnostiikkaa ei ole ollut laajalti saatavilla, eivätkä sen aiheuttamat infektiot sisälly tartuntatautiasetuksen mukaisesti seurattaviin seksiteitse tarttuviin tauteihin.

Miehillä *Mycoplasma genitalium* aiheuttaa virtsaputken tulehduksia ja naisilla genitaalialueen infektoita, kuten servisiittiä (11). Se voidaan nykyään osoittaa mikrobiologisin tutkimuksin (-MygeNhO, -MygeHe) Suomessakin. Määritys sisältyy myös genitaalialueen taudinaiheuttajien seulontatutkimukseen, joka on käytössä joissakin laboratorioissa (12). *Mycoplasma genitalium* tulee epäillä oireiselta potilaalta, jos klamydia- ja tippurinäytteet ovat jääneet negatiivisiksi.

Jopa kolmasosassa *M. genitalium* -kannoista voidaan osoittaa makrolidiresistenssiin johtava mutaatio, jonka takia laboratoriodiagnostiikka ja herkkyysmäärittelyt ovat tärkeitä infektion hoitoa valittaessa (5,11,13).

C. trachomatiksen genotyypit L1–L3 aiheuttavat lymphogranuloma venereumia (LGV), johon liittyy imusolmukkeiden huomattava suurentuminen nivusalueella (14). Tartunta saadaan nykyään etenkin miesten välisessä seksissä. Se ilmenee lähinnä proktiittina. Suomessa on havaittu tartuntoja miesten välisessä seksissä (vajaat 10/vuosi), ja L-kannat voidaan laboratoriossa (vain HUSLAB:ssa) erottaa yleisesti seksiteitse tarttuvista kannoista (15). *Mycoplasma genitalium* -infektiosta ja LGV:stä on äskettäin ilmestynyt artikkeli kotimaisessa julkaisusarjassa (16).

Tartunnan jäljitys

Tartunnan jäljitys on tärkeä osa seksitautien hoidon onnistumista ja uusien tartuntojen

TAULUKKO 1.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tartuntatautirekisteriin ilmoitetut seksitartunnat v. 2017.

Tauti	Tapauksia, n	Ilmaantuvuus/100 000	Suurin ilmaantuvuus ikäryhmässä, v	Miesten osuus tapauksista, %
Klamydia	14 461	263	20–24	41
Tippuri	597	10,9	25–29	73
Kuppa	182	3,3	35–39	74
HIV	158	2,9	30–39	64

- 16 Hiltunen-Back E, Puolakkainen M. Lymphogranuloma venereum ja Mycoplasma genitalium infektiot - "uudet" seksiteitse tarttuvat taudit. Duodecim 2018;134:1011-6.
- 17 Tartuntatautilaki 1227/2016. www.finlex.fi/tartuntatautilaki. http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2016/20161227
- 18 Valtioneuvoston asetus tartuntataudeista. www.finlex.fi/valtioneuvostonasetus/tartuntataudeista. http://finlex.fi/fi/laki/alkup/2017/20170146

ehkäisyä. Tartuntatautilaki velvoittaa hoitavan lääkärin selvittämään yhdessä potilaan kanssa tartunnan kulkua ja huolehtimaan kumppanien hoitoonohjauksesta (17).

Uudessa asetuksessa tartuntataudit jaetaan valvottaviin (klamydia, tippuri, LGV, HIV, hepatiitti B ja C) sekä yleisvaarallisiin (kuppa) (18). Lääkäreillä ja laboratorioilla on velvollisuus ilmoittaa toteamansa tapaukset THL:n tartuntatautirekisteriin (taulukko 2). Samalla sähköisellä ilmoituksella lääkäri voi siirtää jäljitystehtävän esimerkiksi tartuntataudeista vastaavalle lääkärille toisella paikkakunnalla.

Lopuksi

Tippurin nopea lisääntyminen on haaste, johon on pikaisesti vastattava. Tartunnat ovat usein oireettomia, kuten klamydiassa, ja ne ovat lisääntyneet etenkin nuorilla aikuisilla sekä miesten välisessä seksissä.

Nukleiinihapon osoitukseen perustuvilla testeillä voidaan samasta näytteestä selvittää sekä klamydia- että tippuritartunta. Aktiivisella, oikein kohdennetulla testaustoiminnalla, oikeat näytteenotokohdat huomioiden tartunnat voidaan löytää varhaisessa vaiheessa ja katkaista tartuntaketjut.

Gonokokin resistenssitilannetta tulee seurata viljelyllä, ja hoito on pyrittävä toteuttamaan viljelyvastausten mukaisesti. HIV-, kuppa- ja tarvittaessa hepatiittinäytteet kuuluvat oireettomienkin henkilöiden seulontatutkimuksiin. Tartunnan jäljitystä ei pidä jättää yksin potilaan tehtäväksi, vaan hoitavan lääkärin tulee aktiivisesti huolehtia, että kaikki kumppanit saadaan testattavaksi. ●

TAULUKKO 2.

Seksitautien seulontatestit ja lääkärin ilmoitusvelvollisuus.

Tauti	Testi	Kenellä ilmoitusvelvollisuus
Klamydia + tippuri	U-CtGcNho, -CtGcNho (emätin, nielu, peräaukko, sidekalvo)	Klamydiasta laboratoriolta (LGV:stä lääkarilla), tippurista lääkarilla
Tippuri	Gc-vi (aina ennen hoidon aloitusta)	Lääkarilla
Kuppa (yleisvaarallinen)	S-TrpaAb, S-KardAb (jos aiemmin hoidettu kuppa)	Lääkarilla
HIV	S-HIVAgAb	Lääkarilla
Hepatiitti B	S-HBsAg	Lääkarilla
Hepatiitti C	S-HCVAb	Lääkarilla

TAULUKKO 3.

Seksitautien ensisijainen mikrobilääkehoito.

Tauti	Mikrobilääke	Annos	Hoitoaika
Chlamydia trachomatis	Atsitromysiini tai doksisykliini (myös ekstragenitaaliset infektiot)	1 g 100 mg x 2	Kerta-annos 7 vrk
LGV (lymphogranuloma venereum)	Doksisykliini	100 mg x 2	21 vrk
Neisseria gonorrhoeae	Herkkyysmäärittämisen mukaan Jos kanta ei tiedossa, keftriaksoni ja atsitromysiini	500 mg lihakseen + 2 g suun kautta	Kerta-annos Kerta-annos
Treponema pallidum	Bentsatiinipenisilliini	2,4 milj. U lihakseen	Kerta-annos (varhaisvaihe), 3 pistosta viikon välein (myöhäsvaihe)
Mycoplasma genitalium	Atsitromysiini	250 mg	1. päivä 500 mg, 2.-5. päivä 250 mg x 1

SIDONNAISUUDET

Sidonnaisuudet Eija Hiltunen-Back: Ei sidonnaisuuksia.
Mirja Puolakkainen: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) apurahat (Suomen Akatemia, HUS-EVO, HUSLAB), Luentopalkkiot (Yleislääkärpäivät, Tartuntatautipäivät, Tampereen Lääkärpäivät, TAYS Infektiomeeting).

English summary

www.laakarilehti.fi

in english

New challenges for the diagnosis and current treatment of sexually transmitted disease

EIJA HILTUNEN-BACK
M.D., Ph.D., specialist in
dermatology and venereology
Hospital District of Helsinki and
Uusimaa, Inflammation Center,
Skin and Allergy Hospital
eija.hiltunen-back@hus.fi

MIRJA PUOLAKKAINEN

New challenges for the diagnosis and current treatment of sexually transmitted disease

During the past few years, the number of gonorrhoea cases has increased in Finland. The increase has been most remarkable among adolescents and men having sex with other men (MSM). Gonorrhoea can also be asymptomatic but asymptomatic cases are readily detected when the nucleic acid amplification test (NAAT) for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* is used. Testing pharyngeal and rectal samples in addition to urogenital specimens of patients reporting extra-genital exposure is important and needs to be discussed with the patient. For treatment of gonorrhoea, a combination of ceftriaxone and azithromycin is recommended. Approximately half of the *N. gonorrhoeae* strains reported to the registry of Infectious Diseases are diagnosed by culture and so far no ceftriaxone-resistant isolates have been reported. *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* cause clinically indistinguishable disease patterns and hence laboratory tests are essential for the identification of these pathogens and selection of appropriate treatment. Single-dose azithromycin has been the preferred treatment for uncomplicated *C. trachomatis* infection until now. However, macrolide resistance of *M. genitalium* is a common phenomenon, probably promoted by the widespread use of single dose azithromycin therapy. In a Finnish study, 31% of *M. genitalium* positive specimens contained mutations leading to macrolide resistance. The Finnish guideline for sexually transmitted infections is now being updated and it is time to consider the treatment options for chlamydia. Doxycycline is an effective treatment for urogenital and also for extragenital chlamydia.