



DDS-vejledning vedrørende Seksuelt Overførbare Infektioner

DDS nedsat ad hoc udvalg bestående af følgende medlemmer:

Helle Kiellberg Larsen, afdelingslæge, Bispebjerg Hospital (formand)

Maria Blomberg, speciallæge, Gentofte Hospital

Line Kibsgaard, 1. reservelæge, Aarhus universitetshospital

Diljit Kaur Knudsen, overlæge, Gentofte Hospital

Kristian Kofoed, Speciallægepraksis, Rødovre

Kirsten Salado-Rasmussen, 1. reservelæge, Bispebjerg Hospital

Eva Susanna Tracz, Speciallægepraksis, Aalborg

Korrespondance: Helle Kiellberg Larsen hellekl@dadlnet.dk

Version 1.1.2021

Dato for offentliggørelse 22.12.2021

Indholdsfortegnelse

Baggrund	3
Seksuelt overførbare infektioner der giver dysuri og udflåd	4
Gonorré	4
Klamydia	8
Mycoplasma genitalium	11
Andre årsager	13
Seksuelt overførbare infektioner der giver sår	16
Herpes genitalis	17
Syfilis	18
Andre årsager	22
Seksuelt overførbare infektioner der giver proktit	24
Kondylomer	26
Smitteopsporing og partnerbehandling	33
Referencer	36

Baggrund

Oplægget til denne vejledning om seksuelt overførbare infektioner (SOI) fra DDS var et ønske om en kort og praktisk anvendelig vejledning, specielt med fokus på mycoplasma, klamydia, gonorré og kondylomer. Der foreligger tidligere DDS vejledning om syfilis. DDS' bestyrelse har ønsket, at vejledningen er landsdækkende, og således gældende for både speciallægepraksis og de enkelte afdelinger.

Vi har i arbejdet med aktuelle vejledning valgt at lægge os tæt op ad de europæiske guidelines fra The International Union of Sexually Transmitted Infections (IUSTI), suppleret med viden fra nyere artikler.

Vi har valgt at gøre vejledningen "symtom" orienteret ved at inddele infektionerne i dem som giver udflåd og dysuri, dem som giver sår, og dem som giver proktit, foruden afsnit om kondylomer, smitteopsporing og partnerbehandling.

Seksuelt overførbare infektioner der giver dysuri og udflåd

Gonorré

Baggrund og epidemiologi

Gonorré er efter klamydia den 2. hyppigste bakterielle SOI i Europa, forårsaget af den obligat humane gram negative bakterie *Neisseria gonorrhoeae* (1).

Incidensen er stigende i Europa, især blandt kvinder og mænd, der har sex med mænd (MSM), (1). I Danmark blev der i 2018 rapporteret 3.251 nydiagnosticerede tilfælde, heraf 62% hos mænd. Blandt de anmeldte tilfælde var 43% af mændene smittet af mænd, og 20% af MSM var hiv-positive (2).

Bakterien inficerer cylinderepithellet i uretra, endocervix, rektum, orofarynx og konjunktiva, med risiko for ascenderende infektion, såsom epididymit eller salpingit. Infektionen kan ligeledes i sjældne tilfælde medføre systemisk infektion med bakteriæmi og artrit.

Transmission sker ved direkte slimhindekontakt såsom samleje enten fra infektionsfokus anogenitalt eller i farynx, men tilstanden kan også overføres fra mor til barn ved fødslen.

Symptomer

Opstår typisk 2-8 dage efter smitte. Svie ved vandladning, rødme ved meatus uretra og mukopurulent udflåd fra uretra eller cervix. Asymptomatisk infektion er hyppig hos kvinder (ca. 50 %) og mere sjældent forekommende hos mænd (ca. 10%).

Omtrent halvdelen af kvinder får øget mukopurulent udflåd, ubehag i nedre del af abdomen og eventuelt dyspareuni, plet- og/eller kontaktblødning eller menorrhagi.

Rektalslimhinden og tonsiller kan være sæde for infektion, som oftest asymptomatisk.

Ved infektion af konjunktiva ses gonorroisk konjunktivit.

Komplikationer

Ascenderende infektion med epididymit, eller hos kvinder salpingit, kan medføre ektopisk graviditet, nedsat fertilitet eller kroniske underlivssmerter.

Smitte via fødselskanalen kan medføre purulent konjunktivit hos den nyfødte, der i værste tilfælde kan medføre blindhed.

Dissemineret gonokok infektion kan medføre feber, purulent eller reaktiv artrit, tenosynovit og akralt lokaliserede pustler eller vaskulit.

Diagnostik

Ved symptomer

Mikroskopi af metylenblåt farvet præparat af purulent sekret fra cervix, uretra eller rektum. Ved gonorroisk uretrit vil man se ≥ 5 polymorfkernede leukocytter (PML) pr. synsfelt, med intracellulært lejrede diplokokker (x 100 objektiv). Ved gonorroisk cervicit ses ≥ 30 PML pr. synsfelt, med intracellulært lejrede diplokokker (x 100 objektiv).

Podning til nukleinsyre amplifikationsteknik (NAT) undersøgelse for *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae*, se tabel 1

Hvis patienten er henvist fra f.eks. egen læge med positiv *N. gonorrhoeae* (gonokok; GK) NAT fra én lokalisation, eller ved positiv mikroskopi, tages GK NAT fra svælg, uretra, cervix og rektum samt supplerende podning til GK D+R fra svælg, uretra, cervix og rektum mhp. resistensundersøgelse med e-swab og egnet transportmedium.

NB: Specificiteten af NAT er lavere orofaryngealt (3). I Danmark udføres dog rutinemæssigt konfirmatorisk tests ved positiv GK NAT, og svaret giver derfor anledning til behandling.

NAT er mere sensitiv end D+R specielt rektalt samt orofaryngealt. Ved positiv GK NAT, tages forud for behandling som anført GK podning til D+R, dette svar afventes ikke før opstart af behandling.

Behandling

Se tabel 2. Ceftriaxonresistens og behandlingsresistens blandt gonokokker er konstateret flere steder på verdensplan (4), men grundet en tilnærmelsesvis ikke eksisterende forekomst af cefalosporin-resistens i Danmark og en lav mindste inhibitoriske koncentration (MIC) anbefales aktuelt lavdosis monoterapi med cefalosporin (500 mg i.m.), og ikke højdosis behandling med 1 g som anbefales i IUSTIs nyeste guideline (3).

Tabel 1. Kombineret udredning af klamydia og gonorré hos patient med eller uden symptomer: Detektion af DNA/RNA med relevant podepind til NAT undersøgelse for *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae*

	svælg	uretra ¹	cervix	rektum	vagina ²
Mænd heteroseksuelle		+			
Kvinder symptomatiske		+	+		
Kvinder asymptomatiske					+
+ Oralsex	+				
+ Analsex				+	
MSM	+	+		+	
Sexarbejdere	+	+	+	+	

MSM, mænd, der har sex med mænd; NAT, nukleinsyre-amplifikations-teknik

¹ enten urin eller uretral podning

² selvtagen

Kontrol

Behandlingseffekten bør grundet risiko for resistens monitoreres med kontrolpodning til GK-NAT 2-3 uger efter behandling fra fauces, rektum, cervix og uretra.

Patienten frarådes samleje ind til der foreligger negative kontrolpodningssvar.

Smitteopsporing bør udføres, og tilstanden skal af den behandlende læge anmeldes til Epidemiologisk afdeling, Statens Seruminstitut (5).

Tabel 2 Behandling af gonorré		
	Førstevalgs behandling	Alternativ behandling
Ukompliceret urogenital og svælg gonorré	Inj. ceftriaxon 500 mg i.m. som engangsdosis ¹ (4)	Tbl. ciprofloxacin 500 mg som engangsdosis ² (3)
Ved allergi for betalaktam AB (kun udslæt)	Som ukompliceret GK men under i.v. adrenalin beredskab	-II-
Ved type 1 penicillinallergi	Inj. gentamicin 240 mg i.m. + 2 gram azithromycin p.o. som engangsdosis (3, 4)	-II-
Kompliceret gonorré: Konjunktivit	Inj. ceftriaxon 1 g i.m. som engangsdosis (3, 4)	
Kompliceret gonorré: Epididymit	Inj. ceftriaxon 500 mg i.m. som engangsdosis + tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 10-14 dage (6)	
Kompliceret gonorré: Salpingit (moderate symptomer) ³	Inj. ceftriaxon 500 mg i.m. som engangsdosis + tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dage (7)	
Kompliceret gonorré: Salpingit (svære symptomer) ³	Indlæggelse til i.v. ceftriaxon 1 g x 1 daglig i.v. indtil 24 efter klinisk bedring + tbl doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dage (7)	
Kompliceret gonorré: Dissemineret infektion	Indlæggelse til i.v. ceftriaxon 1 g i.m. eller i.v. i 7 dage (3)	

¹kan gives til gravide og ammende

²Efter resistenssvar. Er kontraindiceret hos gravide og børn under 16 år. Der er beskrevet resistens i ca. 40% af isolaterne i 2018, hvorfor det ikke anvendes som førstevalgsbehandling (2, 3, 4)

³ I begge tilfælde bør man overveje at tillægge metronidazol 500 mg x 2 i 14 dage, især før prøvesvar foreligger, IUSTI anbefaler denne behandling fast (7).

Klamydia

Baggrund og epidemiologi

Klamydia er en seksuelt overført sygdom forårsaget af undertyper af den obligate intracellulære bakterie *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), der overføres ved direkte seksuel slimhindekontakt. Infektionen er den hyppigste bakterielle SOI, og er årsag til ca. 50% af non-gonorrøisk uretrit (NGU) tilfældene.

C. trachomatis inficerer cylinderepitelet og medfører inflammation. Inkubationstiden er ca. 3 uger. Prædilektionsstederne er de genito-uretrale slimhinder, men også konjunktiva og analslimhinde kan inficeres. Op mod 50% af mænd og 80% af kvinder vil have en asymptomatisk infektion (8, 9).

Symptomer

Sparsomt vandigt uretralt udflåd og let svie ved vandladningen.

Hos kvinder kan der opstå mukopurulent cervicit, som giver vaginalt udflåd og intermenstruelle blødninger. Der kan opstå akut underlivsbetændelse med nedre abdominalsmerter, rokkeømhed og direkte ømhed af uterus og adnexer ved vaginal eksploration, purulent udflåd, feber og forhøjede infektionstal.

Hos mænd kan infektionen føre til epididymit, epididymo-orchit og testikulære smerter.

C. trachomatis kan ligeledes inficere rektal slimhinden, som kan medføre rektalt udflåd og proktit, men tilstanden er dog ofte asymptomatisk.

Konjunktivit forårsaget af *C. trachomatis* kan forekomme hos voksne ved øjenkontakt med inficeret sekret og hos nyfødte ved smitte fra fødselskanalen. Tilstanden ses sjældent i Danmark.

Klamydiafaryngit kan forekomme og er ofte asymptomatisk eller kan give lette halssmerter.

Komplikationer:

En ubehandlet klamydiainfektion kan medføre komplikationer i form af kroniske underlivssmerter, salpingit, endometrit, perihepatit, nedsat fertilitet og ektopisk graviditet.

Sexually acquired reactive arthritis (SARA) kan forårsages af klamydiainfektioner. Tilstanden ses hyppigst hos unge mænd der er positive for vævstypen HLA-B27. Sygdommen er en multisystem sygdom, som oftest debuterer inden for 30 dage efter smitte, hvor der kan ses en kombination af uretrit, konjunktivit og artrit med eller uden mukokutane symptomer. Tilstanden er hos de fleste selvlimiterende, men der er risiko for kroniske gener. Ekstragenitale symptomer bør vurderes af relevante specialer som reumatologi og oftalmologi (8, 10).

Diagnostik

Se tabel 1

Mikroskopi efter farvning med methylenblåt. Her vil der ved non-gonorroisk uretrit ses ≥ 5 PML pr. synsfelt uden intracellulært lejrede diplokokker (x 100 objektiv). Ved non-gonorroisk cervicit ses ≥ 30 PML pr. synsfelt uden intracellulært lejrede diplokokker (x 100 objektiv), (8, 11, 12)

Podning eller urin for NAT:

C. trachomatis kan diagnosticeres ved NAT som både har en høj sensitivitet (>90%) og specificitet (99%). På de fleste mikrobiologiske afdelinger testes med en kombi-test for både *C. trachomatis* og *N. gonorrhoeae*.

Vaginalpodning for *C. trachomatis* er fundet at være lige så sensitiv alene som i kombination med førstladt urin, hvorfor kvinder uden symptomer kan tage den selv.

Uretral podning og førstladt urin har samme sensitivitet og specificitet for påvisning af *C. trachomatis*.

Ved positiv rektal klamydiapodning skal prøven undersøges for *Lymphogranuloma venereum* (LGV).

Behandling

Førstevalgsbehandling af klamydia er i 2019 ændret fra tbl. azithromycin 1g til tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dage. Dette skyldes risikoen for azithromycinresistens ved behandling af *Mycoplasma genitalium* infektion.

Tabel 3 Behandling af Klamydia		
	Førstevalgs behandling	Alternativ behandling
Ukompliceret Klamydia	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dage (8)	Tbl. azithromycin 1 g som engangsdosis (kun hvis f.eks. doxycyklin ikke tåles), (8)
Graviditet	Tbl. azithromycin 1 g som engangsdosis (8)	Tbl amoxicillin 500 mg x 2 dagligt i 7 dage (8)
Kompliceret Klamydia: Epididymit	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dage (6)	
Kompliceret Klamydia: Salpingit	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dage + evt. tbl. metronidazol 500 mg x 2 i 14 dage ¹ (7)	
Rektal Klamydia	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dage ² (8)	

¹Særligt ved salpingit efter abort eller spiralooplægning. Ved svære symptomer indlægges patienten

²Ved påvisning af rektal klamydia skal man sikre sig, at den pågældende mikrobiologiske afdeling sender prøven videre til lymfograduloma venereum (LGV) typebestemmelse på SSI. Behandlingsvarighed er 21 dage ved LGV (13).

Smitteopsporing

Se afsnit om smitteopsporing og partnerbehandling.

Kontrol

Der anbefales ikke rutinemæssig kontrolundersøgelse for klamydia efter endt behandling. Fornyet undersøgelse for klamydia kan foretages ved relevante symptomer, ved manglende compliance eller ved mistanke om ny smitte. Der bør gå minimum 4 uger ved behov for fornyet klamydiaundersøgelse efter tidligere positiv prøve, da der ellers er risiko for falsk-positiv test.

Der anbefales seksuel afholdenhed i 7 dage efter endt behandling (8)

Mycoplasma genitalium

Baggrund og epidemiologi

Mycoplasma genitalium er en bakterie, som overføres seksuelt ved slimhindekontakt. Næst efter klamydia er *M. genitalium* den hyppigste bakterielle SOI i Danmark, og *M. genitalium* infektion udgør 10-35 % af non-klamydial non-gonorroisk uretrit blandt mænd.

Symptomer

Udfåld og svie ved vandladning er hyppige symptomer, dog vil omkring halvdelen af smittede ikke have symptomer. Hos kvinder er *M. genitalium* infektion også associeret med cervicit, endometrit og underlivsbetændelse. *M. genitalium* infektioner i svælg og rektum er ofte asymptomatiske (14-20).

Komplikationer

Enkelte studier har vist en association med infertilitet (20). Hos mænd kan epididymit ses som komplikation (21, 22).

Diagnostik

Mikroskopi: som beskrevet for NGU og non-gonorroisk cervicit under afsnittet "Klamydia" diagnostik.

Podning eller urin for NAT:

Undersøgelse for *M. genitalium* er kun indiceret ved symptomer, ideelt set når patienten ses første gang, alternativt ved negativt undersøgelsesresultat for *C. trachomatis* eller *N. gonorrhoeae*, eller som led i partneropsporing. Indikationen er blevet indsnævret pga. en stigende forekomst af behandlingsresistent *M. genitalium* og advarsler om sjældne, men alvorlige bivirkninger ved brug af moxifloxacin (EMA anbefaler, at brug af moxifloxacin begrænses til situationer, hvor andre antibiotika ikke kan anvendes). *M. genitalium* kan påvises ved NAT og skal altid efterfølges af undersøgelse for resistensmutationer. Podning kan tages fra uretra, cervix og vagina. Desuden kan *M. genitalium* påvises i de første 10 ml af en urinprøve, som skal opsamles uden afvaskning. Hos kvinder bør urinprøven suppleres med en podning fra cervix eller vagina. Der foreligger ikke fyldestgørende data, men analogt til *C. trachomatis* vurderes inkubationsperioden at være minimum to uger (14).

Behandling

Behandling af *M. genitalium* kompliceres af en høj forekomst af resistens mod makrolider (23-25) samt i visse tilfælde samtidig resistens mod quinoloner, og der er set enkelte tilfælde, hvor der er

udviklet resistens mod alle de tilgængelige typer antibiotika. Ved mistanke om quinolonresistens (fortsat tilstedeværelse af *M. genitalium* fire uger efter moxifloxacinbehandling, og hvor resmitte kan udelukkes), bør der foretages NAT undersøgelse for *M. genitalium* til quinolonresistensundersøgelse på SSI, med advisering af overlæge Jørgen Skov Jensen på mail: jsj@ssi.dk.

Pristinamycin bruges som 3. linje behandling og kræver en generel udleveringstilladelse (ansøges på afdelingsniveau). Er der recidiv efter behandling med pristinamycin, kan der forsøges behandling med minocyclin (se tabel 4).

Tabel 4 Behandling af Mycoplasma genitalium, rekommenderet af IUSTI (14)		
	Makrolidfølsom	Makrolidresistens
Ukompliceret <i>M. genitalium</i> infektion	Tbl. azithromycin 500 mg dag 1, herefter 250 mg dag 2-5	Tbl. moxifloxacin 400 mg x 1 i 7 dage
Persisterende <i>M. genitalium</i> infektion efter azithromycin og moxifloxacin	-	+ quinolonresistens: 1. tbl. pristinamycin 1 g x 4 i 10 dage (cure rate på ca. 75%) eller 2. tbl. minocyklin 100 mg x 2 i 14 dage (cure rate på ca. 71%) eller 3. tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dage (cure rate på 30-40%)
Kompliceret <i>M. genitalium</i> infektion (PID, epididymit)	Tbl. moxifloxacin 400 mg x 1 i 14 dage	

PID, pelvic inflammatory disease

Kontrol

På grund af den høje forekomst af resistens (enten tilstede før eller udviklet under behandlingen) anbefales kontrolpodning tidligst tre uger efter afsluttet behandling. Partnere bør testes og behandles med samme antibiotikum som indekspatienten. Persisterende *M. genitalium* infektion efter behandling er associeret med tilbagevendende uretrit hos mange mænd, hvorfor optimal behandling er vigtig (26).

Andre årsager

Non-klamydial, non-gonorroisk, non-mycoplasma uretrit og cervicit

Baggrund

Uretrit og cervicit er i de fleste tilfælde forårsaget af SOI. Non-klamydia, non-gonorroisk, non-mycoplasma uretrit/cervicit kan være forårsaget af *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, Streptokokker gr. B, anaerobe bakterier, herpes simplex virus eller adenovirus. Der findes desuden mange endnu ukendte ætiologier. Strikturer i uretra og fremmedlegemer kan også forårsage uretrit. Prostatitis og bækkenbundsmyoser kan give symptomer, som ikke kan skelnes fra uretrit, men har ikke leukocytter i uretralsmear, hvorfor mikroskopi er en afgørende diagnostisk undersøgelse (9).

Diagnostik

Mikroskopi: som beskrevet for NGU og non-gonorroisk cervicit under afsnittet "Klamydia" diagnostik.

NAT og dyrkning:

Rutinemæssigt undersøges ikke for ovennævnte mikroorganismer før der er behandlet med doxycyclin eller et makrolidantibiotikum. Det er en klinisk erfaring, at symptomerne ofte svinder efter førnævnte behandling. Ved persisterende symptomer kan der, når gonorrhé, klamydia og *M. genitalium* infektion er udelukket, undersøges for:

Ureaplasma urealyticum: Podning til dyrkning eller NAT. Betydning af positivt fund skal tolkes med stor forsigtighed, da ca. 40% af raske mænd er bærere af *ureaplasma urealyticum*. Bør derfor kun undersøges for ved persisterende uretrit, hvor behandling med tbl. doxycyklin 100 mg x 2 daglig har været forsøgt og uden effekt. Kan desuden påvises hos 50-70 % af raske unge kvinder hvorfor der formentlig i første omgang ikke skal partnerbehandles.

Streptokokker: Podning til dyrkning

Trichomonas vaginalis: Podning til NAT (mænd: fra uretra, kvinder: fra fornix posterior). Kan også påvises ved mikroskopi af wet-smear præparat.

Herpes simplex virus: podning for HSV-type 1 og 2 til NAT ved monocytter på uretralt smear og recidiverende symptomer.

Adenovirus: Podning eller urin til NAT (især ved svær meatitis)

Behandling

Tabel 5 Behandling af non-klamydia, non-gonorroisk, non-mycoplasma uretrit og cervicit

Ukompliceret non-GK, non-CT, non-Mg uretrit	Behandling	Kommentar
Empirisk behandling	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dage	Før yderligere prøvesvar eller ved negative prøvesvar
<i>T. vaginalis</i>	Tbl. metronidazol 500 mg x 2 i 7 dage	NB! Partnerbehandling indiceret
Streptokokker	Tbl. phenoxymethyl penicillin eller tbl. roxithromycin	
Herpes simplex virus	Tbl. valaciclovir eller aciclovir, jvf. Tabel 7	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Tbl. clarithromycin 500 mg x 2 i 10 dage	Samtidig konsekvent anvendelse af kondom i 3 mdr. ved alle former for sex. Herefter "provokationsforsøg" med partner. Ved recidiv af symptomer skal behandlingen gentages af indpatienten samt nu også partnerbehandling (personlig anbefaling SSI)
Persisterende non-GK, non-CT, non-Mg, non-UU uretrit	1. tbl. azithromycin 500 mg dag 1, herefter 250 mg dag 2-5 plus tbl. metronidazol 500 mg x 2 i 5-7 dage 2. Evt. tbl. moxifloxacin 400 mg x 2 i 7 dage	Udeluk reinfektion, prostatitis, bækkenbundsmyoser og mekanisk uretrit.

CT, *Chlamydia trachomatis*; GK, *Neisseria gonorrhoeae*; Mg, *mycoplasma genitalium*; T. vaginalis, *Trichomonas vaginalis*; UU, *Ureaplasma urealyticum*

Overvejelser ved persisterende symptomer:

Ved anamnese som udøvende part i analt samleje skal E. coli overvejes.

Compliance, ny partner, ikke-infektøs årsag?

Patienten kan efter behandling for uretrit have irritative gener og derfor kan nye undersøgelser med fordel udskydes et par uger.

Endelig bør patienter med persisterende uretritgener og negative undersøgelser og manglende effekt af behandling henvises til second opinion i urologisk regi.

Ved uændrede gener, trods ovenstående, kan det dreje sig om et uretralt syndrom med dysæstesi. Her kan behandling med fx Lyrica overvejes.

Seksuelt overførbare infektioner der giver sår

Genitale sår, som led i SOI, kan udover de mere klassiske præsentationer også præsentere sig atypiske. Det er vist at den kliniske vurdering kun stemmer overens med paraklinikken hos under 60% for primær syfilis, herpes genitalis, lymfogranuloma venereum samt ulcus molle (27). Det er derfor vigtigt med en risikovurdering; herunder rejseanamnese, seksuel orientering, tidligere SOI historik også hos partner, samt inkubationstider.

Tabel 6 Udredning af anogenitale sår				
Symptom	Herpes veneriske	Syfilis	Sjældne i DK	Ikke
Overvejelser	Blærer, små sår, smerter, recidiverende	MSM, udland, oftest uømmе sår, svinder spontant	LGV Ulcus molle	Traumatiske Maligne
Udredning	Podning til PCR	Podning til TP PCR Mørkefeltmikroskopi Serologi	Podning til PCR, SSI	Anamnese Biopsi
Behandling	Valaciclovir Primær: 1 g x 2 i 10 d Recidiv: 500 mg x 2 i 5 d Profylakse: 500 mg x 1	Venerologisk afdeling Benzathinpenicillin 2.4 MIE i.m. eller Doxycyklin 100 mg x 2 i 14 d	Venerologisk afd. se tabel 9	
Kontrol	Ingen	Non-treponemal Serologi efter 3, 6 og 12 måneder	Klinisk kontrol efter 4 uger	

d, dage; LGV, lymfogranuloma venereum; MIE, millioner internationale enheder; PCR, polymerase chain reaction; SSI, Statens Serum Institut; TP, treponema pallidum

Herpes genitalis

Baggrund og epidemiologi

Herpes simplex virus (HSV) type 1 eller 2. Ca. 80% af voksne har antistoffer mod HSV-1 og 20% mod HSV-2 (28). Orogenital kontakt med en partner med type 1 herpes labialis kan være årsag til herpes genitalis. Inkubationstiden er 4-7 dage.

Symptomer

Ca. 1/3 har en symptomatisk primær infektion. Grupperede blærer, som udvikles til smertende ulcerationer. Evt. hævede lokale ømme lymfeknuder (28). Førstegangsinfektion kan give almensymptomer. Ved recidiverende herpes ses mildere symptomer og kortere varighed af udbrud. Evt. prodromal symptomer med brændende, stikkende fornemmelse i huden 1-2 døgn før debut af blærer. Infektion med HSV-2 medfører større risiko for recidiv. Risikoen for neonatal herpes er stor hos børn født af mødre med primært udbrud af herpes. Hos børn født af kvinder med recidivudbrud er risikoen for smitte derimod meget lille (29).

Anogenital herpes infektion kan præsentere sig atypisk, f.eks. i form af recidiverende fissurer og især hos immunsupprimerede patienter, som kroniske sårddannelser eller hypertrofiske læsioner (28, 30). Kroniske herpessår er også anført at kunne ses i forbindelse med immun rekonstitutions inflammatorisk syndrom ved HIV-infektion (28).

Diagnostik

Podning til HSV PCR-undersøgelse fra blærer, som punkteres, eller fra sår. Påvisning af latent infektion serologisk i form af specifikke antistoffer er kun relevant hos enkelte, f.eks. gravide med ukendt status, hvis partner har herpes (28).

Behandling

Se tabel 7. Systemisk behandling afkorter udbrud og nedsætter sværhedsgraden. Begynd behandlingen så tidligt som muligt, helst inden for 24 timer. Ved primær herpes genitalis kan behandlingen påbegyndes indenfor 5 døgn eller så længe der er frembrud af nye vesikler (28).

HIV-inficerede patienter er i øget risiko for aciclovir resistens. Det er en dyr analyse og i praksis undersøges ikke for aciclovirresistens. Det kan være nødvendigt at forsøge topikal behandling med aldara 5% x 3 ugentlig i op til 16 uger eller cidofovir creme 1% f.eks. x 1 daglig i 4-6 uger ved hypertrofisk eller kronisk ulcererende herpes simplex infektion ved immunsuppression (28, 30-33).

Tabel 7 Behandling af Herpes anogenitalis (28)		
	Førstevalgs behandling	Alternativ behandling
Primær anogenital herpes	Tbl. valaciclovir 1 g x 2 i 10 dage (34)	1. Tbl. aciclovir 400 mg x 3 i 10 dage
Recidiverende anogenital herpes	Tbl. valaciclovir 500 mg x 2 i 3-5 dage	1. Tbl. aciclovir 400 mg x 3 i 3-5 dage 2. Tbl. aciclovir 800 mg x 3 i 2 dage 2. Tbl. famciclovir 1 g x 2 kun 1 dag
Forebyggende behandling (≥6 recidiver årligt) ¹	Tbl. valaciclovir 500 mg x 1 daglig.	Tbl. acyclovir 400 mg x 2 daglig.
Forebyggende behandling (>10 recidiver årligt) ¹	Tbl. valaciclovir 1 g x 1 daglig	

¹Behandlingspause kan forsøges hver 3.-6. måned

Topikal behandling med aciclovir-holdige cremer bør undgås mhp. at hindre resistensudvikling.

Kondom anbefales ved partnerskifte, og hvis partneren ikke er smittet.

Syfilis

Symptomer

Symptomer på syfilis beskrives ikke systematisk i denne vejledning (der henvises til DDS syfilis guideline, men her fremhæves kort symptomer, der skal være særlig opmærksomhed på).

Primær syfilis præsenterer sig klassisk i form af et indureret, uømt ofte solitært sår anogenitalt eller oralt. Syfilis er imidlertid "den store imitator", så der kan være multiple sår, der bl.a. kan være herpetiforme, ligesom de kan være ømme (35, 36). I sekundærstadiet ses hududslæt og/eller mukokutane læsioner hos omkring 90% (37). Hududslættet spænder fra det makulære bleggrøde roseola til papuløst eller annulært. Hududslæt hos højrisikopatienter som MSM, sexarbejdere samt patienter der har haft ubeskyttet sex i endemiske områder, bør altid udredes for syfilis og HIV.

Diagnostik

1. Serologi. Der anvendes forskellige test afhængig af om prøver sendes til lokal mikrobiologisk/klinisk biokemisk afdeling eller til SSI. Desuden kan der anvendes traditionel eller "revers" test algoritme og der henvises til lokale instrukser.

2. Fra læsion: Mørkefeltmikroskopi, *Treponema pallidum* PCR, biopsi

Ad. 1: Serologi

Non-treponemale (uspecifikke) antigen tests: WR (Wassermans reaktion) og RPR (rapid plasma reagin test) påviser antistoffer, der forekommer ved syfilis, men som ikke er rettet mod antigener i selve *T. pallidum*. Det primære antigen er kardiolipin.

Treponemale (specifikke) test: AF-G (anti-flagel IgG), AF-M (anti-flagel IgM), FTA-ABS (flourescent treponemal antibody-absorption test), TPPA (treponema pallidum particle agglutination assay) og Inno-Lia (line immunoassay.) Der ses ofte persistente positive antistoffer "serologisk ar" efter endt syfilis behandling, og derfor kan denne gruppe af tests ikke bruges til at monitorere behandlingsrespons. De treponemale tests påviser antistoffer, som er rettet mod *T. pallidum*, er sædvanligvis specifikke og tyder på infektion med *T. pallidum* eller andre treponemer.

Tolkning af screeningstests

Positiv screeningstest: Positiv TPHA eller *T. pallidum* antistof udløser undersøgelse for RPR samt konfirmeres med treponemale tests (fx TPPA og Inno-Lia).

WR og RPR 0 og tidligere kendt med syfilis: Ingen aktiv syfilis.

Er screeningstesten negativ og der foreligger anamnestisk eksposition, må den gentages 1-2 uger efter mht. om det er tidlig latent syfilis. Kan også ses helt tidligt i primærstadiet, i tilfælde hvor f.eks. kun *T. pallidum* PCR er positiv.

Tolkning af serologi SSI

Tabel 8. www.ssi.dk (modificeret)					FTA-ABS	
Syfilisstadium	WR	RPR	AF-M	AF-G	IgG	IgM
Inkubation	0	0	0	0	0	0
Primær 1. halvdel	0	0	0 – 3	0	0	0 – 1+
Primær 2. halvdel	0 – 10	0 – 8	2 – 8	0 – 8	0 – 3+	1+ – 2+
Sekundær og tidlig latent	8 – 15	4 – 256	8 – 0	6 – 16	3+ - 4+	2+ - 0
Sen latent	9 – 1	16 – 2	0	9 – 3	3+ - 4+	0
Sen neurosyfilis	≥15	≥256	0	≥16	3+ - 4+	0
Behandlet primær	Negativ efter 1 – 3 mdr.			Kan blive negative		
Behandlet sekundær + tidlig latent	Negativ efter 3 – 6 mdr. (HIV-positive op til 12 mdr.)			Forbliver ofte positive i over 10 år		
Behandlet tertiær	Negativ efter nogle år			Forbliver ofte positive i over 10 år		
Insufficient behandlet	Kan blive negativ men bliver positiv igen (IgG)					
Reinfektioner	IgM reaktivitet forekommer sædvanligvis ikke, men ses ved 2. infektion, hvis 1. infektion er blevet behandlet meget tidligt					

AF-M, Antiflagel IgM; AF-G, antiflagel IgG; FTA-ABS, Fluorescent treponemal antibody-absorption test; RPR, Rapid plasma reagin test; WR, Wassermans reaktion.

De nævnte treponemale tests er i dag flere steder erstattet af Treponemal pallidum particle agglutination assay (TPPA) og Inno-Lia (line immunoassay). Ligesom Wassermans reaktion kun udføres på SSI i dag. RPR er dog uændret den non-treponemale test der anvendes til hjælp i den kliniske vurdering samt behandlingsrespons.

Ad. 2: Fra læsioner: chanker og condylomata lata

Mørkefeltmikroskopi:

Vask såret med isoton NaCl med gazeserviet

Skrab herefter i bunden af såret med uretralsøger

Dyp herefter spidsen af uretralsøgeren i en dråbe isoton NaCl på et objektglas og læg dækglas over

Immersionssolie på både dækglas og kondensor

Treponema pallidum PCR undersøgelse

Floched swab + UTM eller ESwab transportmedium, Statens Serum Institut (SSI)

Rekvissionsnr.: 677, SSI- blanket "Bakterier"

Høj sensitivitet ved relevante læsioner og høj specificitet

Biopsi til almen histologisk undersøgelse fra hudlæsion

Histologirekvisition anføres obs. Syfilis

Præparat specialfarves for spirokæter, og der vil ses plasmaceller

Kontrol

Serologiske test for syfilis (RPR eller WR) tages efter 3, 6 og 12 måneder. Evt. yderligere kontrol afhænger af det serologiske forløb. Efter behandling af tidlig syfilis (diagnosticeret indenfor et år efter smitte) skal RPR blive negativ eller falde fire-fold indenfor 6 mdr. (evt. 12 mdr.). Hos patienter behandlet for sen syfilis kan der ses vedvarende reaktive non-treponemale tests, men såfremt titeren er lav og stabil er der ikke behov for yderligere follow-up.

Tolkning af øvrige syfilisserologi inkl. CNS-undersøgelse for neurosyfilis: Der henvises til DDS syfilis guideline.

Andre årsager

Lymfogranuloma venereum og Ulcus molle

Baggrund og epidemiologi

Lymfogranuloma venereum (LGV) og Ulcus molle er meget sjældne årsager til anogenitale sår i den vestlige del af verden inkl. Danmark. Ulcus molle er blevet sjældnere som årsag til genitale sår i tropene og til gengæld hyppigere som non-genitale kutane sår især hos børn (38). Ulcus molle ses derfor i DK langt overvejende som importeret infektion sporadisk, og må mistænkes hos person med relevant rejseanamnese eller ved seksuel kontakt til person med relevant rejseeksponering (39, 40). LGV forekommer ligeledes hyppigst i tropene, men siden årtusindskiftet har infektionen været endemisk blandt MSM i den vestlige del af verden, især HIV-inficerede MSM, og her oftest rektalt (se under proktit afsnittet), (13). LGV er ekstrem sjælden hos heteroseksuelle i den vestlige del af verden.

LGV forårsages af *C. trachomatis*, genovar L1-L3 og ulcus molle af *Haemophilus Ducreyi*.

Inkubationstiden for LGV er 1-4 uger og for ulcus molle 3-7 dage.

Symptomer

LGV gennemløber ubehandlet tre stadier:

Primærstadiet:

Lille forbigående, uøm papel eller pustel, der kan erodere til et lille herpetiformt uømt sår, på penis eller vulva, evt. i rektum og hos kvinder evt. på cervix og evt. i munden efter oralsex. Evt. uretrit eller cervicit

Sekundærstadiet:

Afhænger af lokalisation for smitte

Det inguinale syndrom; ømme hævede inguinale lymfeglandler ("buboes"), oftest unilateralt, evt. Grooves tegn (inguinal og femoral lymfeglandelsvulst adskilt af ligamentum inguinale)

Det faryngeale syndrom; ømme hævede halsglandler

Det ano-rektale syndrom; hæmoragisk proktit/proktokolit og hyperplasi af intestinal og perirektalt lymfatisk væv. Ligner klinisk inflammatorisk tarmsyndrom, også histologisk.

Systemiske symptomer som almen sygdomsfølelse, feber og muskel/ledsmerter

Tertiærstadiet :

anogenital fisteldannelse, rektovaginale fistler, rektumstriktur og genital elephantiasis, (13).

Ulcus molle: En til flere ømme, ikke indurerede sår anogenitalt forudgået af papel eller pustel, kan ligeledes ledsages af øm inguinal lymfeknudesvulst.

Diagnostik

Podning fra sår til PCR-undersøgelse, Statens Serum Institut, UTM eller ESwab transportmedium. Prøven kan undersøges samtidigt for begge bakterier samt for *T. pallidum*. Skal dog kun bestilles for *H. ducreyi* ved begrundet mistanke.

Behandling

Tabel 9 Behandling af Lymfograduloma venereum samt Ulcus molle (13, 38)	
Ætiologi	Behandling
Lymfograduloma venereum	Tablet doxycyklin 100 mg x 2 daglig i 21 dage Evt. tablet azithromycin 1 g x 3 med en uges interval
Ulcus molle	Injektion ceftriaxon 250 mg som engangsdosis Tablet azithromycin 1 gram som engangsdosis Tablet ciprofloxacin 500 mg x 2 daglig i 3 dage

Kontrol

Der anbefales ikke kontrol podning efter 21 dages doxycyklin behandling for LGV, men anbefales hvis der er givet anden behandling end doxycyklin. Der anbefales heller ikke kontrolpodning efter behandling af ulcus molle. Det anbefales for begge infektioner, at patienten ses til klinisk opfølgning, samt til relevante undersøgelser for andre SOI, og her i særdeleshed hiv og hepatitis C, i det disse infektioner faciliteres af genitale sår.

Seksuelt overførbare infektioner der giver proktit

Tabel 10 Oversigt over hyppigste ætiologiske seksuelt overførbare infektioner der kan forårsage proktit			
Ætiologi	Symptomer	Undersøgelser	Behandling
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ofte asymptomatisk Purulent til blodig udfåd pr rektum smerter	Direkte mikroskopi Podning til NAT Podning til D+R	Inj. ceftriaxon 500 mg x 1 i.m. (engangsdosis) Ved penicillin anafylaksi gentamicin 240 mg im
<i>Chlamydia trachomatis</i> (anogenital klamydia), serovar D-K	Ofte asymptomatisk Klart udfåd pr. rektum	Direkte mikroskopi Podning til NAT	Tbl. doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dage
<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-L3 (Lymfograduloma venereum)	Smerter og udfåd ofte blodigt pr. rektum	Podning til PCR til SSI	Tbl doxycyklin 100 mg x 2 i 21 dage
<i>Mycoplasma genitalium</i> ¹	Mindre udtalte symptomer sammenlignet med rektal CT og GK	Podning til NAT	Tbl. azithromycin 500 mg dag 1, 250 mg dag 2-5 Tbl. moxifloxacin 400 mg x 1 daglig i 7 dage Tbl. pristinamycin 1 g x 4 i 10 dage
<i>Treponema pallidum</i>	Ulcerationer	Mørkefeltmikroskopi TP PCR Serologi	Inj. benzathinpenicillin 2.4 MIE i.m.
Herpes simplex virus	Smerter Ofte vesikler eller erosioner perianalt	PCR	Tbl. Valaciclovir 500-1000 mg x 2 i 5-10 dage

NAT, nukleinsyre amplifikations teknik; PCR, polymerase chain reaction; SSI, Statens Serum Institut

¹ Behandling efter resistensmønstre (se tabel 4).

Epidemiologi

Der foreligger ingen danske studier vedrørende forekomst af proktit blandt brugere af danske klinikker for kønssygdomme. I takt med den generelle stigning i antallet af SOI i Danmark over de sidste 20 år, er der også registreret en stigning i f.eks. rektal klamydia hos mænd fra 9 tilfælde i 2006 til 889 i 2018 (41, 42). Siden 2003 har man i flere europæiske storbyer og fra 2006/7 fra Danmark registreret et stigende antal rektale tilfælde af LGV blandt MSM, således i Danmark fra 4 tilfælde indtil oktober 2017 til 54 tilfælde med bekræftet rektal lokalisation i 2018, og herudover 2 yngre kvinder (42, 43). LGV er således yderst sjælden blandt heteroseksuelle i Vesten, og forekommer her langt overvejende hos MSM, især hos HIV-inficerede MSM (13). Ratioen af genitale vs. anorektale LGV-infektioner blandt MSM er omkring 1:15, (13). Der har også været stigning i andelen af dyrknings verificeret rektal gonorrhé i Danmark fra 14 og 2 tilfælde hos henholdsvis mænd og kvinder i 2003 til 113 og 43 tilfælde i 2019 (personlig oplysning SSI).

Risikofaktorer:

- Receptivt analt samleje uden kondom indenfor det sidste halve år
- Andre SOI det sidste halve år
- HIV seropositivitet
- Multiple seksualpartnere
- Deling af sex legetøj (44)

Symptomer:

Infektion med *C. trachomatis* (de genovar der giver anogenital klamydia; D-K) samt *N. gonorrhoeae* er oftest uden symptomer fra rektum, mens infektion med *C. trachomatis* genovar L 1-3 (lymfogranuloma venereum) i højere grad er symptomgivende.

- Udflåd pr. rektum, klart til hæmopurulent
- Blodig afføring
- Smerter, herunder defækationssmerter og tenesmus (smertefuld trang til afføring)
- Evt. feber (44)

Flere studier har ikke fundet association mellem *M. genitalium* og proktit, selv om der er rapporteret enkelte cases med proktit (44).

Kliniske fund:

Anoskopi/proktoskopi bør foretages, ved ovennævnte symptomer, såfremt patienten kan gennemføre undersøgelsen

- Mukøst til hæmopurulent sekret i lumen
- Ødem af slimhinden i rektum/analkanalen
- Kontaktblødning

Ulcerationer

Evt. vesikler i perianalområdet (ved herpes simplex infektion)

Ved ulcerationer i rektum/analkanal/perianalområdet må man overveje herpes genitalis, LGV eller syfilis (44). Hos immunsvækkede patienter med anorektale ulcerationer, hvor undersøgelse for de nævnte infektioner er negative må man overveje undersøgelse for cytomegalovirus, der kan reaktivere under immunsuppression

Lymfogranuloma venereum kan klinisk og histologisk være svært at adskille fra inflammatorisk tarm sygdom og skal altid mistænkes hos MSM, især HIV-inficerede MSM

Diagnostik og behandling

Se tabel 9

Det anbefales kun at teste for *M. genitalium* ved proktit, såfremt der er negativ undersøgelse for *N. gonorrhoeae* og *C. trachomatis*.

Intestinal spirokætose kan ses som tilfældigt fund ved colon/rektum biopsier specielt hos MSM og HIV-inficerede personer, og patienterne henvises ofte til udredning for syfilis. Imidlertid skyldes tilstanden spirokæterne *Brachyspira aalborgi* og *Brachyspira pilosicoli*. Det debateres om kolonisering af disse spirokæter er associeret med gastro-intestinale symptomer som kronisk diarré. Behandling kan i sådanne tilfælde forsøges med tbl. metronidazol 500 mg x 2 i 14 dage (44).

Kondylomer

Baggrund og epidemiologi

Kondylomer opstår som følge af human papillomavirus (HPV)-infektion med ikke-onkogene HPV-typer, oftest type 6 og 11 (>90%). Før HPV-vaccination blev tilgængelig var livstidsrisikoen for HPV-infektion ca. 80%, mens 10% og 8% af henholdsvis kvinder og mænd i Danmark oplevede at få kondylomer indtil 45-års alderen (45, 46). Siden er både prævalensen af infektion med vaccine HPV-typer og incidensen af kondylomer faldet markant i de vaccinerede årgange (47, 48).

Kun 15-64% af de der er smittet med HPV 6 og 11 udvikler kondylomer (49-51). Det sker efter en median inkubationsperiode på 4-8 måneder (52). Risikofaktorer inkluderer antal seksualpartnere, antal år med seksuel aktivitet, andre kønssygdomme, rygning og immunsuppression (53-55).

Der er identificeret over 200 forskellige HPV-typer, ca. 40 typer inficerer slimhindeepitelet og omkring 13 højrisikotyper (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) er forbundet

med udvikling af cancer (56). Det drejer sig om cancer i anus, vulva, vagina, penis, oropharynx og cervix. Patienter med kondylomer har en relativt øget risiko for udvikling af HPV-relateret cancer i forhold til den generelle befolkning, formentlig pga. øget risiko for samtidig tilstedeværelse af højrisiko HPV-typer (57, 58).

Diagnostik

Kondylomer diagnosticeres klinisk. De ses ofte som flere 1-10 mm asymptomatiske (evt. let kløende) bredbaserede eller stilkede blomkålsformede, filiforme eller papuløse tumorer på eksterne og evt. interne genitalia. Sjældent kan kondylomer dukke op på ekstragenitale områder som cavum oris, larynx, konjunktiva og næsehulen. Kondylomer er benigne tumorer, dog med undtagelse af det sjældne gigantkondylom, Buschke-Löwensteins tumor, som kan være lokalt invasiv.

HPV-testning frarådes, da det er dyrt og ikke har behandlingsmæssige konsekvenser. Biopsi bør kun foretages ved tvivl om diagnosen eller ved mistanke om dysplasi eller malignitet. Ved genitale kondylomer hos kvinder anbefales GU med inspektion af cervix og vagina, og ved fund af cervikale kondylomer bør patienten henvises til gynækologisk regi for at udelukke dysplasi. Ved perianale kondylomer anbefales anoskopi, og optimalt ved anvendelse af kolposkop til undersøgelse af analkanalen. Ved penile kondylomer bør meatus urethra inspiceres (59).

Behandling

En oversigt over behandlinger af kondylomer præsenteres i tabel 10. Studierne er for immunkompetente patienter, og referencer efter år 2000 er angivet.

Bivirkningsprofilen til de nuværende topikale behandlinger er sammenlignelige og alle kan give lokalreaktioner i form af erytem, ømhed, kløe, brænden, erosioner, og sår. Mindre udbredte behandlingsformer som sinecatechiner (grøn te), elektrokauterisation, podofyllin, interferon- α eller - β er ikke medtaget i aktuelle guideline.

For at forebygge eller lindre irritative bivirkninger tilrådes smøring med zink creme eller inotyol på det behandlede område på ikke behandlingsdage

Man bør overveje efterbehandling med imiquimod efter ablativ behandling i det et studie viste at behandling med imiquimod alene eller i kombination med ablativ behandling var superior i forhold til ablation alene (60).

Tabel 11 viser et forslag til behandlingsalgoritme. Initialt bør forsøges hjemmebehandling med podofyllotoxin, men kan patienten ikke kooperere hertil, eller er der ganske få elementer, som patienten selv kan have svært ved at ramme, kan der primært tilbydes klinikbaseret behandling. Er der 50% effekt eller mere efter en given behandling fortsættes denne i yderligere 4-8 uger, ellers tilrådes behandlingsskifte. Spontan clearance er hos immunkompetente rapporteret i 0-50% af

tilfældene (61), men vælges det at se an, skal patienten informeres om at risikoen for progression og sent indsættende behandling er betydelig.

Behandlingen af kondylomer fjerner ikke nødvendigvis den underliggende HPV-infektion. Recidivraten er høj og uafhængigt af hvilken behandling, der vælges. Recidiv ses hos op til 50% indenfor det første år efter endt behandling, men kan forekomme efter flere år (61).

Table 11: Oversigt over tilgængelige, relevante behandlinger til patienter med kondylomer.				
Intervention	Virkningsmekanisme	behandlingsregime	Clearance	Referencer
HJEMMEBEHANDLING				
Podofyllotoxin 5 mg/ml (kutanopløsning)	Mitosehæmmer, hindrer opbygningen af mikrotubuli og hindrer derved celledeling	x 2 dagligt i 3 dage, efterfulgt af 4 dages pause, gentage til effekt	36-83%	(61-63)
Imiquimod creme 5%	Immunmodulator, stimulerer dannelse af cytokiner og aktiverer immunsystemet	x 3 ugentlig aften, afvask efter 6-10 timer, max. 16 uger	35-75%	(60, 61, 63-65)
Cidofovir creme/gel 1%,	Monofosfat nukleosid analog, hæmmer kompetitivt viral DNA polymerase	x 3 ugentlig, max 16 uger eller x 5 ugentlig hver 2. uge, max. 12 uger. (aftenbrug, afvask morgen)	47%	(66)
Flourouracil creme 4-5%	DNA- og RNA syntese hæmmer via enzymatisk hæmning af dannelsen af thymidin	x 2 ugentlig i 8 uger eller x 3 ugentlig i 2 uger eller x 1 daglig i 2-4 uger ¹	60%	(67)
KLINIKBEHANDLING				
Kryobehandling	Lokal overfladisk frysning/destruktion med flydende nitrogen	2 x 10-20 sekunder, en gang ugentlig	44-87%	(61, 68, 69)
Trichloreddikesyre 80-90%	Ætsende	x 1 ugentlig	56-94%	(61, 63, 68, 70)
CO2-laser	Termisk destruktion		64-100	(61, 71)

¹Behandlingsregimerne anført for cidofovir og 5-flourouracil er de som er rapporterede i de anførte studier. Vi anbefaler x 1 daglig mandag til fredag og effektvurdering efter 8 ugers behandling.

Tabel 12 Forslag til behandlingsalgoritme af eksterne kondylomer vulva, penis, perianalt (Modificeret fra Larsen et al. (72))

Udbredning	Få stilkede	Moderat til udbredte	Få papuløse
Behandlingsforslag	Afklip	Hjemmebehandling podofyllotoxin kutanliniment 4-8 uger	Trichloreddikesyre 80-90% eller kryoterapi x 1 ugentligt i 4-8 uger
1. revurdering, hvis ej 50% effekt da tilbyd		Kryoterapi x 1 ugentlig i 4-8 uger	
2. revurdering, hvis ej effekt da tilbyd		Hjemmebehandling imiquimod 5% x 3 ugentligt i 4-8 uger ¹	
3. revurdering, hvis ej effekt, da henvis til specialafdeling		1. 5-FU creme eller cidofovir crème 1% 2. CO2-laer	

¹Husk enkelttilskudsansøgning til imiquimod creme 5%, skal begrundes med at tidligere behandlinger ikke har haft tilstrækkelig effekt

Tabel 13 Algoritme vedrørende kondylombehandling ved særlige forhold (Modificeret fra Larsen et al. (72))			
Graviditet og amning	Cervikale eller intravaginale kondylomer	Meatus urethra kondylomer	Intraanale kondylomer
Imiquimod og podofyllotoxin kontraindiceret	Henvises til gynækologisk regi	Hvis øvre grænse kan ses, evt. som i tabel 11 under "få papuløse"	Som i tabel 11 under "moderat udbredte", dog TCA 80-90% og ikke kryobehandling
Kryo, TCA 80-90% samt CO2-laser kan anvendes		Hvis øvre grænse ikke kan ses eller der er delt stråle ved vandladning, henvisning til urologisk regi	Hvis ej effekt, henvisning venerologisk eller gastroenterologisk kirurgisk afdeling

TCA; Trichloredikesyre

Immunsuppression øger risikoen for kondylomer og recidiv heraf, men behandlingen er den samme som for immunkompetente. Kvaliteten af evidens er dog betydelig lavere (73).

Sammenligning af behandlingsmodaliteter

Generelt er ablative behandlinger, især CO2-laser, forbundet med en højere sandsynlighed for clearance af kondylomer end de topikale behandlinger. Et systematisk review fra 2016 fandt at CO2-laser behandling var signifikant mere effektiv end imiquimod 5%, TCA og kryoterapi, mens podofyllotoksin creme 0,5% var signifikant mere effektiv end TCA (61).

Smitteopsporing og partnerbehandling

Screening for andre kønssygdomme anbefales ved første besøg, da det estimeres at ca. 20% af personer med kondylomer samtidig har en anden kønssygdom (61). Smitteopsporing anbefales ikke, men undersøgelse af fast partner bør overvejes og kvinder bør opfordres til at følge screeningsprogrammet for livmoderhalskræft.

Forebyggelse

Kondom

Det tyder på, at konsekvent anvendelse af kondom giver delvis beskyttelse mod kondylomer (74, 75). Hvorvidt anvendelse af kondom også beskytter mod HPV-infektion er fortsat usikkert, men HPV prævalensen ser ud til at være lavere blandt mænd, der konsekvent bruger kondom (76), og det har kunne påvises at kvinden beskyttes mod HPV infektion hvis manden bruger kondom (77). Vi anbefaler brug af kondom indtil synlige kondylomer er væk.

Rygning

Rygning øger risikoen for persisterende HPV-infektion og for kondylomer, så selvom det ikke er bevist at rygestop forkorter behandlingstiden, bør rygestop anbefales (78, 79).

HPV Vaccination

Der findes tre vacciner mod HPV; en bivalent (Cervarix, HPV16/18), en 4-valent (Gardasil®4, HPV6/11/16/18) og en 9-valent (Gardasil®9, HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58), hvoraf kun den 4- og 9-valente beskytter mod kondylomer. Det har varieret hvilken vaccine der har været brugt i det danske børnevaccinationsprogram; siden november 2017 har det været den 9-valente vaccine og siden september 2019 er drenge også blevet omfattet af tilbuddet. Det er vigtigt løbende at orientere sig i eventuelle catch-up programmer.

HPV-vaccinerne virker profylaktisk og har ikke terapeutiske effekter. Det er nærliggende at forestille sig at HPV-vaccination vil kunne booste immunsystemet hos patienter med kondylomer og dermed fremskynde clearance og reducere recidivraten. Ud fra den nuværende viden, ser det dog ikke ud til at været tilfældet. To randomiserede studier (n=656) har undersøgt effekten af at vaccinere patienter med kondylomer med den 4-valente HPV-vaccine. Ingen af studierne kunne påvise en signifikant lavere recidivrate blandt de vaccinerede (80, 81). Man kan vælge alligevel at anbefale HPV-vaccination til patienter med kondylomer, med tanke på at patienten formentlig ikke er smittet med både HPV 6 og 11, og således vil modtage beskyttelse mod den ene type.

Smitteopsporing og partnerbehandling

Partneropsporing

Anbefales ved alle typer af seksuelt overførbare infektioner, fraset kondylomer og genital herpes. Partneropsporing er frivilligt, og skal være i overensstemmelse med gældende EU-lovgivning på området med respekt for kulturforskelle, menneskerettigheder og religiøse overbevisninger.

Begreber

INDEX-PERSON: Person som er diagnosticeret med SOI.

KONTAKT: Seksuel relation til index-person indenfor relevant inkubationsperiode.

PARTNEROPSPORING: Identifikation af smittekilde og evt. smittede for at tilbyde relevant udredning og behandling.

EMPIRISK BEHANDLING: Behandling ud fra sandsynlig smitte, forud for diagnostiske tests.

Formål

At bryde smittekæder og reducere risici for kronisk sygdom og senkomplikationer.

At forebygge re-infektion af indeks-personen.

At forebygge ante- og perinatal smitte.

At sikre sygdomskontrol og mindske risikoen for epidemiske udbrud.

EVIDENS PÅ OMRÅDET

Der findes evidens for at empirisk partner-behandling, reducerer risikoen for re-infektion af index-personen ved kurabel SOI (klamydia, gonorré og non-gonorroisk uretrit), (82).

Vejledning og grundig information af index-personen har vist sig at øge efterspørgslen på SOI-screeninger og behandling.

VEJLEDENDE TIDER FOR PARTNEROPSPORING

Ud fra et sundhedsfremmedende perspektiv, har vi som venerologer en vigtig opgave i at informere, støtte og opfordre index-personen til at foretage relevant partneropsporing.

Som hjælp til opgaven henvises til nedenstående skema, hvor PARTNERBEHANDLING refererer til "fast partner" eller til de kliniske tilfælde, hvor empirisk behandling kan blive relevant. Vi opfordrer endvidere til, at seksualpartnere, indenfor opsporingsperioden, også lader sig teste.

Overvej muligt smittetidspunkt, symptomdebut og evt. tidligere negative prøver.

Tabel 14 Partneropsporingsperiode. Modificeret fra Tiblica et al. (83)		
SEKSUELT OVERFØRBAR INFEKTION	OPSPORINGSPERIODE (fra symptomdebut)	PARTNERBEHANDLING
Klamydia	6 måneder	Ja
Gonorré	3 måneder	Ja
Mycoplasma genitalium	4 uger	Ja
Scabies	2 måneder	Ja
Syfilis	3 måneder (primærstadiet)	Ja
	6 måneder (sekundærstadiet)	Ja
	2 år (tidlig latentstadiet)	Ja
	Op til 30 år (sen latent og tertiærstadiet)	Nej
HIV	3 måneder.	Post Exposure Profylakse (PEP)
Hepatitis A + B* virus	Fra smittetidspunktet eller 2 uger op til udvikling af gulsot	Nej
Hepatitis C*	Fra diagnose- eller smittetidspunkt, Såfremt index- og/eller kontakt er HIV- positiv	Nej

* HUSK risiko for mor til barn smitte.

JURIDISKE FORPLIGTELSE

I Danmark, er det ikke lovpligtigt at foretage partneropsporing. I nogle tilfælde, f.eks. ved ny diagnosticeret HIV-smitte, er det muligt at søge hjælp til opgaven hos de juridiske konsulenter, som er tilknyttet hospitalerne. Hjælp til opsporing KAN afhænge af lokale kommunale og regionale aftaler.

HAR DU BRUG FOR MERE INFORMATION

- <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/anbefalinger-om-forebyggelse-diagnose-og-behandling-af-seksuelt-overfoerbare-infektioner> (5)

Referencer

1. ECDC. European centre for disease prevention and control, Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf>.
2. SST. Statens Seruminstitut, Gonorré - opgørelse over sygdomsforekomst 2018, (senest redigeret den 4. september 2019). <https://www.ssidk.dk/beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/g/gonorre-opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2018> (tilgået 9 juni 2021).
3. Unemo M, Ross J, Serwin A, Gomberg M, Cusini M, Jensen J. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. October 2020. doi:10.1177/0956462420949126.
4. Kimberly A, Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021, Gonococcal infections. 2021. 71-80 p.
5. Sundhedsstyrelsen: . Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner 2015. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/anbefalinger-om-forebyggelse-diagnose-og-behandling-af-seksuelt-overfoerbare-infektioner>
6. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, Portman MD, Ross JD, Skerlev M, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(8):744-49.
7. Ross J, Guaschino S, Cusini M. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108-14.
8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*. 2016 27(5):333-48.
9. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37.
10. Carlin EM, Ziza JM, Keat A, Janier M. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS*. 2014;25(13):901-12.
11. Falk L, Coble BI, Mjörnberg PA, Fredlund H. Sampling for Chlamydia trachomatis infection – a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *Int J STD AIDS*. 2010;21(4):283-87.
12. Pittaras TE, Papaparaskevas J, Houhoula DP, Legakis NJ, Frangouli E, Katsambas A, et al. Comparison of penile skin swab with intra-urethral swab and first void urine for polymerase chain reaction-based diagnosis of Chlamydia trachomatis urethritis in male patients. . . *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):999-1001.

13. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1821-28.
14. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. [I HØRING].
15. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, Astete S, Brunham RC, Holmes KK, et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet HIV*. 2002;359(9308):765-66.
16. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis*. 2003;187(4):650-7.
17. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, Odonde R, Manhart LE, Kiehlbauch JA, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect*. 2005;81(6): 463-66.
18. Anagrus C, Loré B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect*. 2005;81(6):458-62.
19. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*. 2005;81(1):73-78.
20. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):418-26.
21. Eickhoff JH, Frimodt-Møller N, Walter S, Frimodt-Møller C. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. *BJU Int*. 1999;84(7):827-34.
22. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol*. 2012;19(3):234-38.
23. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):24-30.
24. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):631-37.
25. Nijhuis RH, Severs TT, Van der Vegt DS, Van Zwet AA, Kusters JG. High levels of macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* warrant antibiotic susceptibility -guided treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2515-8.
26. Jensen JS, Bradshaw C. Management of *Mycoplasma genitalium* infections - can we hit a moving target? . *BMC Infect Dis*. 2015;15:343.
27. O'Farrell N, Hoosen AA, Coetzee KD, van den Ende J. Genital ulcer disease: accuracy of clinical diagnosis and strategies to improve control in Durban, South Africa. *Genitourin Med*. 1994;70(1):7-11.

28. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366-79.
29. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1376-85.
30. Leeyaphan C, Surawan TM, Chirachanakul P, Prasertworonun N, Punyaratabandhu P, Omcharoen V, et al. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. *Int J Infect Dis*. 2015;33:165-70.
31. Bangsgaard N, Skov L. Chronic genital ulceration due to herpes simplex infection treated successfully with imiquimod. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):202-3.
32. Danielsen AG, Petersen CS, Iversen J. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis in a human immunodeficiency virus-positive man, treated with imiquimod and famciclovir. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):1034-36.
33. Muluneh B, Dean A, Armistead P, Khan T. Successful clearance of cutaneous acyclovir-resistant, foscarnet-refractory herpes virus lesions with topical cidofovir in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(2):181-85.
34. Kimberly A, Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Genital herpes. *MMWR Recomm Rep* 2021.
35. Towns JM, Leslie DE, Denham I, Azzato F, Fairley CK, Chen M. Painful and multiple anogenital lesions are common in men with *Treponema pallidum* PCR-positive primary syphilis without herpes simplex virus coinfection: A cross-sectional clinic-based study. *Sex Transm Infect*. 2016;92(2):110-15.
36. Larsen CN, Larsen HK. Herpetiform Manifestation of Primary Syphilis: A Case Series. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(6):adv00072.
37. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplic GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:574-88.
38. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS*. 2017;28(4):324-29.
39. Holst H, Hartmann-Petersen S, Dargis R, Andresen K, Christensen JJ, Kemp M. Ulcus molle. *Ugeskr Læger*. 2007;169(22):2124.
40. Knudsen TB, Sand C, Jensen JS. Import og lokal transmission af *Haemophilus ducreyi*. *Ugeskr Læger*. 2010;172(30):2121-22.
41. Hoffmann S. Klamydia 2006. EPI-NYT, Statens Serum Institut. 2007;uge 19.
42. Hoffmann S, Bjerre KD. Klamydia 2018. EPI-NYT, Statens Serum Institut. 2019;uge 38.
43. Cowan S, Jensen JS, Hoffmann S, Kiszka-Kanowitz M. Rektal Lymfogranuloma venereum i København. EPI-NYT, Statens Serum Institut. 2007;uge 48.
44. de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Pallawela S, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis

caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1434-43.

45. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1447-54.

46. Munk C, Nielsen A, Liaw KL, Kjaer SK. Genital warts in men: a large population-based cross-sectional survey of Danish men. *Sex Transm Infect.* 2012;88(8):640-44.

47. Lynge E, Thamsborg L, Larsen LG, Christensen J, Johansen T, Hariri J, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus after HPV-vaccination in Denmark. *Int J Cancer.* 2020;147(12):3446-52.

48. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sex Transm Dis.* 2016;43(4):238-42.

49. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191(5):731-38.

50. Arima Y, Winer RL, Feng Q, Hughes JP, Lee SK, Stern ME, et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1181-84.

51. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204(12):1886-92.

52. Sudenga SL, Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp WJ, Messina JL, et al. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016;69(1):166-73.

53. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Sørensen SS, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients-A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2019;19(1):156-65.

54. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer SK. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population. Risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis.* 1997;24(10):567-72.

55. Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2011;22(4):214-17.

56. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. In: Biological agents. A review of human carcinogens. Volume 100B.(2009) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11>.

57. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, Santo I, Azevedo L, Cunha MJ. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal – The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1342-48.

58. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544-53.
59. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(38):1644-53.
60. Schofer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):642–48.
61. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(24):v-vi, 1-486.
62. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*. 2003;79(4):270–75.
63. Jung JM, Jung CJ, Lee WJ, H. WC, W. LM, Choi JH, et al. Topically applied treatments for external genital warts in nonimmunocompromised patients: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020 183(1):24-36.
64. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011;;38(3):216–18.
65. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM, Brown DR, Smith M, Owens ML, et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001;28(4):226–31.
66. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):597–602.
67. Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EM. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4): CD006562.
68. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AID*. 2007;18(6):365–68.
69. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, Hadjivassiliou M, Nicolaidou E, Panagiotopoulos A, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2008;19(7):441–44.
70. Lotfabadi P, Maleki F, Gholami A, Yazdanpanah MJ. Liquid nitrogen cryotherapy versus 70% trichloroacetic acid in the treatment of anogenital warts: A randomized controlled trial. *Iran J Dermatol J* 2016;18::151–55.
71. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2007;156(3):516–20.

72. Larsen HK, Kofoed K. Kondylomer er mere end en benign tilstand. *Ugeskr Læger*. 2018;180:V01180031.
73. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect* 2017;93(8):543–50.
74. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2002;29(11):725-35.
75. Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect*. 1999 75(5):312-16.
76. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis*. 2013;208(3):373–84.
77. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107(5):811-16.
78. Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjaer SK, Munk C, Tryggvadottir L, Sparén P, et al. Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4): 258–62.
79. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Smith D, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011;204(11):1711–22.
80. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, Dillioglugil O, Cevik I. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV infection: a randomized study. *J Sex Med*. 2014;11(11):2785–91.
81. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
82. Ferreira A, Young T, Matthews C, Zunza M, Low N. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD002843.
83. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, Gomberg M, Nandwani R, Rafila A, et al. 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1251-57