



Post-expositieprofylaxe met doxycycline om seksueel overdraagbare bacteriële infecties bij hoogrisicopatiënten te voorkomen?

Referentie

Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med* 2023;388:1296-306. DOI: 10.1056/nejmoa2211934

Duiding

Beatriz Rodriguez-Vina Polanco, médecine généraliste en Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Heeft profylaxe met doxycycline 200 mg minder dan 72 uur na seks zonder condoom, vergeleken met standaardzorg zonder post-expositieprofylaxe, een effect op de incidentie van seksueel overdraagbare infecties bij mannen die seks hebben met mannen en transgendervrouwen die een pre-expositieprofylaxe voor hiv krijgen of met hiv besmet zijn en in het voorbije jaar een seksueel overdraagbare bacteriële infectie opliepen?

Achtergrond

Er is momenteel geen vaccin en er zijn weinig mogelijkheden voor chemoprofylaxe van bacteriële seksueel overdraagbare infecties (soi) (met name syfilis, chlamydia en gonorrhoe) te voorkomen. Deze infecties zijn in de Verenigde Staten toegenomen en treffen disproportioneel veel mannen die seks hebben met mannen en transgendervrouwen (1). Een deelstudie van de Franse 'ANRS IPERGAY'-studie (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) en een pilootstudie met de naam DoxyPEP toonden aan dat de inname van 200 mg doxycycline binnen 72 uur na seksuele gemeenschap het aantal syfilis- en chlamydia-infecties met meer dan 70% verminderde, alsook het aantal gonokokkeninfecties met ongeveer 50% (2-4). Post-expositieprofylaxe met doxycycline is voor een geselecteerde populatie een nieuwe door de patiënt zelf beheerde strategie om soi's te voorkomen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in twee hiv-klinieken in San Francisco en Seattle (Verenigde Staten) tussen 19 augustus 2020 en 13 mei 2022
- inclusiecriteria:
 - patiënten van ≥ 18 jaar
 - mannelijk geslacht bij de geboorte
 - personen die leven met hiv (PLWH) of personen die hiv-pre-expositieprofylaxe (PrEP) innemen
 - voorgeschiedenis van onbeschermd orale of anale seks met een man in de voorbije 12 maanden
 - gediagnosticeerd met gonorrhoe, chlamydia of syfilis in de voorbije 12 maanden
- exclusiecriteria:
 - allergie voor tetracycline

- actuele behandeling waarvoor interactie met doxycycline mogelijk is
- van plan zijn om doxycycline voor een langere periode te gebruiken
- in totaal werden 641 deelnemers geïncludeerd, onder wie 432 patiënten die hiv-pre-expositieprofylaxe (PrEP) gebruikten en 209 patiënten die een hiv-infectie hadden (PLWH); van de 501 deelnemers (in de ITTm) was 67% blank, 7% zwart, 11% Aziatisch of Pacifische eilandbewoner, en 30% Hispanic of Latino; in de 3 maanden voorafgaand aan de inclusie meldden de deelnemers een mediaan van 9 seksuele partners (IQR 4 tot 17), een mediaan van 5 seksuele handelingen per maand (IQR 1,7 tot 10,7) en 90,1% had seks zonder condoom; op het moment van de inclusie was bij 30% van de deelnemers een soi vastgesteld en 43% had in het voorgaande jaar twee of meer soi's opgelopen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde open-labelstudie met twee armen:

- interventie (n=432): Doxy-PEP: 200 mg doxycycline minder dan 72 uur na onbeschermd seks met een maximum van één dosis per 24 uur
- controle (n=209): standaardzorg zonder doxycycline
- driemaandelijke follow-up gedurende 12 maanden, waarbij men patiënten ondervroeg naar hun seksuele activiteiten, symptomen en (alleen voor de interventiegroep) ook therapietrouw, doxycycline-gerelateerde ongewenste effecten en aanvaardbaarheid van doxycycline na 6 en 12 maanden
- driemaandelijke staalafnames voor PCR uit de keelholte, het rectum en de urine om chlamydia en gonorrhoe op te sporen, alsook bloedafnames voor syfilis-serologie.
- de mediane studieduur, vanaf de tussentijdse evaluatie van de werkzaamheid, bedroeg 270 dagen (IQR 104 tot 371).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - incidentie van ten minste één soi (syfilis, gonorrhoe of chlamydia) per kwartaal
 - antimicrobiële resistentie van *N. gonorrhoea* en *S. aureus* tegen tetracyclines gedetecteerd bij aanvang van de studie vergeleken met detectie tijdens de follow-up
- secundaire uitkomstmaten:
 - incidentie van elke soi afzonderlijk
 - veiligheid
 - ongewenste effecten
 - aanvaardbaarheid
- ITTm-analyse.

Resultaten:

- incidentie van ten minste één soi:
 - in het PrEP-cohort werd een soi gediagnosticeerd tijdens 61 van de 570 driemaandelijke bezoeken (10,7%) in de doxycycline-groep versus 82 van de 257 driemaandelijke bezoeken (31,9%) in de standaardzorg-groep; dat komt neer op een absoluut verschil van -21,2% en een RR van 0,34 (met 95% BI van 0,24 tot 0,46; $p < 0,001$)
 - in het PLWH-cohort werd een soi gediagnosticeerd tijdens 36 van de 305 driemaandelijke bezoeken (11,8%) in de doxycycline-groep versus 39 van de 128 driemaandelijke bezoeken (30,5%) in de standaardzorg-groep; dat komt neer op een absoluut verschil van -18,7% en een RR van 0,38 (met 95% BI van 0,24 tot 0,60; $p < 0,001$)
- incidentie van elke soi afzonderlijk:
 - de incidentie van de drie onderzochte soi's was lager met doxycycline dan met standaardzorg; voor gonorrhoe, chlamydia en syfilis tonen de resultaten respectievelijk:

- in het PrEP-cohort bedroegen de RR's respectievelijk 0,45 (met 95% BI van 0,32 tot 0,65); 0,12 (met 95% BI van 0,05 tot 0,25) en 0,13 (met 95% BI van 0,03 tot 0,59)
- in het PLWH-cohort bedroegen de RR's respectievelijk 0,43 (met 95% BI van 0,26 tot 0,71); 0,26 (met 95% BI van 0,12 tot 0,57) en 0,23 (met 95% BI van 0,04 tot 1,29)
- vijf ongewenste gebeurtenissen van graad 3 en geen enkele ernstige ongewenste gebeurtenis met doxycycline
- onder de deelnemers van wie een gonorroekweek beschikbaar was, kwam tetracycline-resistente gonorroe voor bij 5 van de 13 personen in de doxycycline-groepen en bij 2 van de 16 personen in de standaardzorg-groepen.

Besluit van de auteurs

De gecombineerde incidentie van gonorroe, chlamydia en syfilis neemt af met twee derde wanneer men post-expositie profylactisch doxycycline inneemt. Dat pleit voor het gebruik ervan bij mannen die seks hebben met mannen en recent bacteriële soi's doormaakten.

Financiering van de studie

Deze studie kreeg logistieke ondersteuning van 2 instituten voor infectieziekten en van Mayne Pharma, dat de doxycycline doneerde; deze organisaties gaven geen financiële ondersteuning.

Belangenconflicten van de auteurs

Zeven auteurs verklaarden subsidies te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven en het National Institute of Health; de andere auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde open-labelstudie includeerde een groot aantal patiënten met verschillende etnische achtergronden (501). Ze werd uitgevoerd met twee cohorten, met name een groep hiv-positieve patiënten (PLWH) en een groep personen onder hiv-pre-expositieprofylaxe (PrEP). De studieopzet was open-label om de netto werkzaamheid van de interventie te kunnen beoordelen, inclusief de biologische werkzaamheid. Maar dat had ook met een goed nageleefde blinding gekund. Echter omdat de auteurs ook de potentiële veranderingen in het seksuele gedrag van de deelnemers wilden beoordelen is de open-labelopzet wel gerechtvaardigd. Ze berekenden dat in elk cohort (PrEP-cohort en PLWH-cohort) 390 deelnemers nodig waren om, met een tweezijdige type I-fout van 0,05 en een power van 80%, met doxy-PEP versus standaardzorg per kwartaal een 50% lagere gecombineerde incidentie van gonorroe, chlamydia en vroege syfilis te kunnen detecteren, uitgaande van een jaarlijkse *loss to follow-up* van 10%. Dat betekent dat de werkelijke steekproef kleiner is dan de geplande steekproef. Randomisatie werd uitgevoerd in blokken, met variabele blok grootte en stratificatie per locatie. In elk cohort werd gerandomiseerd met een 2:1-ratio voor doxycycline post-expositie (doxy-PEP) versus standaardzorg. Minerva besprak eerder al het feit dat RCT's met onevenwichtige randomisatie gemiddeld gunstigere resultaten rapporteren dan RCT's met een evenwichtige randomisatie (6). Soi-metingen en -detecties gebeurden driemaandelijks gedurende een jaar. 94% van de patiënten nam deel aan de follow-up.

Wat betreft de therapietrouw aan profylaxe meldde 86% van de deelnemers dat ze regelmatig (altijd of vaak) doxy-PEP namen binnen 72 uur na anale of vaginale seks zonder condoom en 71% meldde dat ze de dosis doxycycline nooit oversloegen na seks zonder condoom. Met behulp van driemaandelijks computervragenlijsten, werd het mediane aantal maandelijks ingenomen doses doxycycline na anale of vaginale seks zonder condoom geschat op 4,0 doses (IQR 1,0 tot 10,0). De auteurs benadrukken dat de meting van therapietrouw aan doxy-PEP werd bemoeilijkt door de beperkte betrouwbaarheid van de gegevens over seks zonder condoom en het PEP-gebruik. Beide

waren immers afhankelijk van het geheugen van de deelnemers. Resultaten over de gevoeligheid van gonokokken aan tetracyclines konden slechts in 17% van de gevallen worden verkregen wegens de moeilijkheid om stalen af te nemen voor de start van een behandeling tegen gonorroe en tevens door een gebrek aan kweekgroei wat wel vaker voorkomt bij gevallen van extragenitale gonorroe.

Beoordeling van de resultaten

De studie toont dat doxycycline (doxy-PEP) post-expositie, ingenomen binnen 72 uur na onbeschermd seks, de incidentie van gonorroe, chlamydia en syfilis met twee derde doet afnemen bij mannen die seks hebben met mannen en transgender vrouwen die in beide cohorten een soi hadden opgelopen in het voorafgaande jaar. Doxy-PEP verlaagde ook de incidentie van elke soi afzonderlijk. De profielen van ongewenste effecten (3 episoden van diarree en 2 episoden van hoofdpijn), de aanvaardbaarheid en de veiligheid waren geruststellend. Deelnemers namen een mediaan van 4 doses doxycycline 200 mg per maand (25% van de deelnemers nam 10 doses/maand). De NNT bedroeg ongeveer 5 om één soi per kwartaal te voorkomen. De studie werd vroegtijdig gestopt (19/08/2020-13/05/2022) omdat in beide cohorten de werkzaamheidsbarrière werd overschreden en het aanbieden van een profylactische aanpak zoals doxy-PEP werd aanbevolen aan alle patiënten in de standaardzorg-groepen. Ondanks een kleinere steekproefomvang dan verwacht, toonden de resultaten nog steeds statistisch significante verschillen ($p < 0,001$) tussen de doxycycline- en de standaardzorg-groepen. De studie werd uitgevoerd bij een zeer specifieke populatie met een zeer hoog risico van soi's, namelijk mannen die seks hebben met mannen en recent soi's opliepen. Transgender vrouwen vertegenwoordigen slechts 5% van de onderzochte populatie, waardoor het onmogelijk is de resultaten te extrapoleren naar deze populatie.

De interventie werd op het terrein uitgevoerd en werd goed aanvaard door de deelnemers (86% zei altijd of heel vaak doxy-PEP te gebruiken na onbeschermd seks). Slechts 2% stopte vanwege ongewenste effecten of persoonlijke voorkeuren en 89% vond de interventie aanvaardbaar tot zeer aanvaardbaar.

De inzet van deze studie was hoog. De antimicrobiële resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* (gonorroe) blijft immers toenemen wat maakt dat de opties voor orale behandeling verminderen en de aandoening een opkomende bedreiging vormt voor de volksgezondheid (3). Onbehandelde soi's verhogen het risico van hiv bij personen die aan hiv zijn blootgesteld en doen de overdracht van soi's van hiv-geïnfecteerde personen zonder virologische suppressie toenemen (7). Er waren geen significante verschillen tussen resistente *S. Aureus* geïsoleerd in de doxycycline-groepen en de standaardzorg-groepen (respectievelijk 5% en 4%). Resistentiegegevens voor *N. gonorrhoeae* waren beperkt (beschikbaar voor slechts 17% van de gevallen), maar lieten een lichte toename in resistentie zien in de met doxycycline behandelde groepen. De korte duur van de studie, namelijk 12 maanden, vormde echter een beperking om de antimicrobiële resistentie op langere termijn te meten. Aanvaarding, therapietrouw en percentage soi's kunnen per locatie verschillen. Ook de resistentie van *N. gonorrhoeae* aan tetracycline zal waarschijnlijk variëren. Wanneer deze doxy-PEP-benadering zou geïmplementeerd worden, moeten we hierover reflecteren en moeten de zorgverleners in de eerste lijn worden opgeleid en ondersteund, met feedback over zowel hun voorschrijfgedrag als lokale veranderingen in de resistentie tegen kiemen. De extrapolatie van de resultaten naar andere populaties die disproportioneel worden getroffen door soi's, zoals cisgender vrouwen onder hiv-pre-expositieprofylaxe (hiv-PREP) of gebieden met een hoge prevalentie van resistentie tegen tetracyclines, moet verder onderzocht worden. Een systematische review met meta-analyse die men volgend op deze studie publiceerde in het International Journal of Infectious Diseases in 2024 is in lijn met de resultaten van deze studie (4)

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Als gevolg van de toename van de incidentie van bacteriële soi's is de inname van doxycycline steeds gebruikelijker geworden in LGBTQ-settings, zelfs zonder medisch toezicht (4). Dat was de aanleiding om in 2024 in de Verenigde Staten (8) en Duitsland (9) richtlijnen op te stellen voor klinici om informatie te verstrekken over de voor- en nadelen van het gebruik van Doxy-PEP binnen 72 uur na onbeschermd seks in populaties van mannen die seks hebben met mannen en transgender vrouwen met een voorgeschiedenis van soi's in het voorbije jaar. De

langetermijnevolgen van doxycyclinegebruik post-expositie, met name de ontwikkeling van bacteriële resistentie en veranderingen in het microbiom op zowel individueel als populatieniveau, moeten nog onderzocht worden (4).

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde studie toont de werkzaamheid van profylactisch gebruik van doxycycline (doxy-PEP) als interventie om soi's te voorkomen bij mannen die seks hebben met mannen en transgendervrouwen met een zeer hoog risico van soi's en die regelmatig seks hebben zonder condoom, ongeacht hun hiv-status. De rol van doxy-PEP in andere populaties die disproportioneel veel soi's hebben, in het bijzonder cisgendervrouwen onder hiv-PrEP, en in gebieden met een hoge prevalentie van tetracycline-resistente *N. gonorrhoeae-isolaten*, verdient nader onderzoek. Surveillance van de ontwikkeling van microbiële resistentie en verder onderzoek blijven noodzakelijk.

Referenties

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2023. 12/11/2024. URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/default.htm>
- Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:308-17. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9
- Barbee LA, St Cyr SB. Management of Neisseria gonorrhoeae in the United States: summary of evidence from the development of the 2020 gonorrhea treatment recommendations and the 2021 Centers for Disease Control and prevention sexually transmitted infection treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2022;74:Suppl 2:S95-S111. DOI: 10.1093/cid/ciac043
- Szondy I, Meznerics FA, Lőrincz K, et al. Doxycycline prophylaxis for the prevention of sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2024;147:107186. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107186
- Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med* 2023;388:1296-306. DOI: 10.1056/nejmoa2211934
- Chevalier P. Ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij randomisatie: heeft dit een invloed op de resultaten? *Minerva* 2017;16(7):184-5.
- Malekinejad M, Barker EK, Merai R, et al. Risk of HIV acquisition among men who have sex with men infected with bacterial sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2021;48:e138-e148. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001403
- Bachmann LH, Barbee L, Chan P, et al. CDC clinical guidelines on the use of doxycycline postexposure prophylaxis for bacterial sexually transmitted infection prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep* 2024;73:1-8. DOI: 10.15585/mmwr.rr7302a1
- Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, et al; German STI Society (DSTIG). Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2024;22:466-78. DOI: 10.1111/ddg.15282

Tabel 1. Gedetailleerde resultaten van het hiv-PrEP-cohort: doxycycline versus standaardzorg.

Analyses	Doxycycline	Standaard-zorg	Relatief risico (met 95% BI)	p-waarde
	aantal driemaandelijke bezoeken met gebeurtenis/totale aantal bezoeken (%)			
Primaire analyse				<0,001

Alle soi's	61/570 (10,7)	82/257 (31,9)	0,34 (van 0,24 tot 0,46)	+
Secundaire analyse				
Alle gevallen van gonorroe	52/570 (9,1)	52/257 (20,2)	0,45 (van 0,32 tot 0,65)	+
Urethraal	5/570 (0,9)	12/257 (4,7)	0,19 (van 0,06 tot 0,55)	+
Faryngeaal	38/570 (6,7)	34/257 (13,2)	0,50 (van 0,32 tot 0,78)	+
Rectaal	25/570 (4,4)	29/257 (11,3)	0,40 (van 0,23 tot 0,69)	+
Alle gevallen van chlamydia	8/570 (1,4)	31/257 (12,1)	0,12 (van 0,05 tot 0,25)	+
Urethraal	1/570 (0,2)	6/257 (2,3)	0,07 (van 0,01 tot 0,59)	+
Faryngeaal	2/570 (0,4)	4/257 (1,6)	0,22 (van 0,04 tot 1,14)	-
Rectaal	7/570 (1,2)	23/257 (8,9)	0,14 (van 0,06 tot 0,32)	+
Alle gevallen van vroege syfilis	2/570 (0,4)	7/257 (2,7)	0,13 (van 0,03 tot 0,59)	+

Tabel 2. Gedetailleerde resultaten van het PLWH-cohort: doxycycline versus standaardzorg.

Analyses	Doxycycline	Standaardzorg	Relatief risico (met 95% BI)	P- waarde
	aantal driemaandelijks e bezoeken met gebeurtenis/tota le aantal bezoeken (%)			
Primaire analyse				<0,001
Alle soi's	36/305 (11,8)	39/128 (30,5)	0,38 (0,24-0,60)	+
Secundaire analyse				
Alle gevallen van gonorroe	27/305 (8,9)	26/128 (20,3)	0,43 (van 0,26 tot 0,71)	+
Urethraal	3/305 (1,0)	5/128 (3,9)	0,23 (van 0,05 tot 1,02)	-
Faryngeaal	15/305 (4,9)	13/128 (10,2)	0,49 (van 0,23 tot 1,03)	-
Rectaal	16/305 (5,2)	20/128 (15,6)	0,33 (van 0,17 tot 0,63)	+
Alle gevallen van chlamydia	12/305 (3,9)	19/128 (14,8)	0,26 (van 0,12 tot 0,57)	+
Urethraal	2/305 (0,7)	2/128 (1,6)	0,36 (van 0,06 tot 2,27)	-
Faryngeaal	1/305 (0,3)	2/128 (1,6)	0,22 (van 0,03 tot 1,86)	-
Rectaal	9/305 (3,0)	17/128 (13,3)	0,23 (van 0,10 tot 0,54)	+
Alle gevallen van vroege syfilis	2/305 (0,7)	3/128 (2,3)	0,23 (van 0,04 tot 1,29)	-