



Deutsche STI-Gesellschaft
Gesellschaft zur Förderung der
Sexuellen Gesundheit

Stellungnahme der Deutschen STI Gesellschaft:

Antibiotische STI-Prophylaxe mit Doxycyclin („Doxy-PEP“, „Doxy-PrEP“)

Version 1.0, 26.06.2023

Ricardo N. Werner, Axel J. Schmidt, Anja Potthoff, Petra Spornraft-Ragaller,
Norbert H. Brockmeyer; für die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

Inhalt

| | |
|--|----|
| 1. Zusammenfassende Einordnung und Empfehlungen | 2 |
| 2. Einleitung | 4 |
| 3. Definitionen und Abgrenzung der Begrifflichkeiten | 5 |
| 3.1. Doxy-PEP/-PrEP: Definition und Art der Anwendung | 5 |
| 3.2. Abgrenzung zur prophylaktischen Behandlung nach Kontakt mit gesicherter Syphilis..... | 5 |
| 3.3. Abgrenzung zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) | 5 |
| 4. Nutzen und Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe | 6 |
| 4.1. Nutzen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf individueller Ebene | 6 |
| 4.2. Nutzen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf Populationsebene..... | 10 |
| 4.3. Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe auf individueller Ebene | 10 |
| 4.4. Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe auf Populationsebene | 12 |
| 5. Epidemiologie der Syphilis und mögliche Zielgruppen | 13 |
| 6. Surveillance und Forschung | 15 |
| 7. Zulassungsstatus von Doxycyclin zur STI-Prophylaxe | 15 |
| 8. Anhang | 16 |
| 8.1. Tabellarische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien | 16 |
| 9. Literaturverzeichnis | 18 |

1. Zusammenfassende Einordnung und Empfehlungen

Vor dem Hintergrund der seit etwa 20 Jahren steigenden Inzidenz der Syphilis, insbesondere unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), existiert eine zunehmende Nachfrage und Studienlage bezüglich des präventiven Einsatzes des Antibiotikums Doxycyclin, um Syphilisinfectionen und andere sexuell übertragbare Infektionen (STI) zu vermeiden. Die präventive Einnahme von Doxycyclin vor bzw. während oder nach sexuellen Risikoereignissen wird international als „Doxycyclin Prä- bzw. Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PrEP/-PEP)“ bezeichnet. Um die terminologische Eindeutigkeit zu fördern, wird die Doxy-PrEP/-PEP im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG) als „antibiotische STI-Prophylaxe“ bezeichnet.

Der individuelle Nutzen der antibiotischen STI-Prophylaxe im Sinne einer Reduktion des Risikos für Syphilis- und Chlamydieninfektionen ist in mehreren randomisierten kontrollierten Studien für MSM und trans Frauen mit HIV-PrEP-Gebrauch oder mit bekannter HIV-Infektion eindrücklich belegt. In einer kenianischen Studie zeigte sich dagegen keine Wirksamkeit für cis Frauen. Daten zu den Auswirkungen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf der Populationsebene sind aktuell nur aus Modellierungsstudien verfügbar, in denen wichtige Faktoren wie z.B. eine Stratifizierung der Implementierung nach der Anzahl an Sexualpartnern nur unzureichend berücksichtigt wurden. Die in den Modellierungsstudien analysierten Auswirkungen etwa auf die populationsbezogene Syphilisinzidenz hängen in hohem Ausmaß von der Art und Breite der Implementierung und Anwendung der antibiotischen STI-Prophylaxe ab.

Es handelt sich bei Doxycyclin um ein erprobtes und relativ gut verträgliches Antibiotikum, das vielfach zur Behandlung von infektiösen und nicht-infektiösen Erkrankungen eingesetzt wird, zum Teil auch über Wochen bis Monate. Risiken auf der individuellen Ebene sind u.a. unerwünschte Wirkungen von Doxycyclin (z.B. gastrointestinale unerwünschte Wirkungen, Phototoxizität, allergische Reaktionen) und mögliche negative Auswirkungen auf das Mikrobiom und Körpergewicht bei häufiger Einnahme. Die unerwünschten Wirkungen auf der individuellen Ebene sind als gering bis moderat einzuschätzen.

Weitestgehend unklar sind bislang jedoch die möglichen Auswirkungen einer breiten Implementierung der präventiven Einnahme von Doxycyclin auf Tetrazyklin-Resistenzen bakterieller STIs, insbesondere *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium*, aber auch bakterieller Pathogene aus dem nicht-STI-Spektrum und Bakterien des Mikrobioms. Die zu dieser Frage vorliegenden Daten aus den verfügbaren Studien sind unzureichend, um eine klare Schlussfolgerung abzuleiten.

In Abwägung zwischen Wirksamkeit, Sicherheit und dem Risiko der Förderung von Antibiotikaresistenzen sollte aus Sicht der DSTIG die prophylaktische Verabreichung von Doxycyclin ausgewählten Personen vorbehalten bleiben. Die folgenden Empfehlungen können zum aktuellen Zeitpunkt (Datenstand: 10.04.2023) ausgesprochen werden:

- **Aufgrund der aktuell noch unklaren Auswirkungen einer solchen Strategie auf die Förderung antimikrobieller Resistenzen spricht sich die DSTIG gegen eine breite Anwendung und Implementierung einer antibiotischen STI-Prophylaxe (z.B. generell für sexuell aktive Personen) aus.**
- **Der Einsatz der antibiotischen STI-Postexpositionsprophylaxe („Doxy-PEP“, d.h. Doxycyclin 200mg p.o. einmalig innerhalb von 24 Stunden nach dem Sex) kann im Einzelfall erwogen werden. Kriterien, die für Einzelfallentscheidungen und zur Definition von Risikoereignissen bzw. Anlässen zur Einnahme herangezogen werden können, finden sich in der untenstehenden Tabelle (Tabelle 1). Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich um eine Verordnung außerhalb der zugelassenen Indikation handelt (*off-label use*); entsprechend sind die Kosten der**

Verordnung durch die betreffende Person zu tragen und die haftungsrechtliche Verantwortung liegt bei der verordnenden Ärztin / dem verordnenden Arzt.

- Die DSTIG spricht sich gegen die kontinuierliche (tägliche) präventive Einnahme von Doxycyclin („Doxy-PrEP“) als Form der antibiotischen STI-Prophylaxe aus.
- Es besteht aus Sicht der DSTIG Forschungsbedarf bezüglich der Auswirkungen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzdeterminanten und die Entwicklung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Antibiotika innerhalb der Erregerpopulation von z.B. *Treponema pallidum* und *Chlamydia trachomatis* (Serovare D-K und L1-L3), sowie bakterieller Pathogene aus dem nicht-STI-Spektrum. Auf individueller Patienten-Ebene sollten mögliche Veränderungen des Mikrobioms, ebenfalls unter Berücksichtigung von Resistenzentwicklungen, erforscht werden.
- Die Implementierung einer antibiotischen STI-Prophylaxe darf aus Sicht der DSTIG nicht zu einer Reduktion anderer Präventionsmaßnahmen mit belegtem Nutzen führen. Insbesondere das regelmäßige Testen auf Syphilis, für MSM als 2x jährlich empfohlen¹, ist wichtig, um langfristigen Schaden von den gefährdeten Gruppen und Personen abzuwenden.

Tabelle 1: Kriterien, die in Einzelfallentscheidungen als Grundlage für die Verordnung und Einnahme der antibiotischen STI-Prophylaxe herangezogen werden können.

| Kriterien zur Verordnung der antibiotischen STI-Prophylaxe | |
|---|--|
| Notwendige Kriterien | 1) <ul style="list-style-type: none"> • Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) oder • Trans Frauen, die Sex mit Männern haben |
| | 2) <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Nutzung bzw. Indikation zur Nutzung der HIV-PrEP oder • Bekannte HIV-Infektion |
| Zusätzliche Kriterien, Beispiele | <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende Syphilisinfectionen • Mehrere andere (symptomatische) bakterielle STI in den letzten sechs Monaten • Sex mit zehn oder mehr männlichen Partnern in den letzten sechs Monaten • Stimulanziengebrauch beim Sex („Chemsex“, z.B. Crystal Meth, GHB/GBL, Ketamin, Mephedron) • Sex in Gruppen |
| Risikoereignisse / Anlässe, Beispiele | <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an Gruppensex • Teilnahme an sexpositiven Partys mit multiplen Sexpartnern • Sex mit multiplen Partnern innerhalb eines kurzen Zeitfensters |

Erläuterung: Für die Verordnung der antibiotischen STI-Prophylaxe sollten aus Sicht der DSTIG beide „notwendigen Kriterien“ und mindestens ein „zusätzliches Kriterium“ erfüllt sein. Bei der Angabe der „zusätzlichen Kriterien“ sowie der Definition der „Risikoereignisse / Anlässe“ handelt es sich um konsensbasierte Beispiele. Diese sind daher von exemplarischem Charakter und können nach ärztlicher Einschätzung des individuellen Risikos ergänzt oder erweitert werden. Abkürzungen: STI, sexuell übertragene Infektion.

¹ Die Empfehlung eines 2x jährlichen Screenings auf Syphilis für MSM beruht auf einer Syphilis-Modellierung (Balakrishna et al, 2021, PLoS Comput Biol 17(19): e1009529, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009529) sowie Daten aus dem Schweizer STAR-Trial (Schmidt et al, 2020, Swiss Medical Weekly 150:w20392, DOI: 10.4414/smw.2020.20392). Die australischen Leitlinien empfehlen ein Syphilisscreening 4x jährlich für MSM mit zehn oder mehr Partnern pro Jahr (Templeton et al, 2014, Sexual Health 11, 217-229, DOI: 10.1071/SH14003).

2. Einleitung

Aufgrund seiner relativ guten Verträglichkeit wird das antiinflammatorisch wirkende Antibiotikum Doxycyclin, ein Tetracyclin der zweiten Generation, für ein breites Spektrum bakterieller und nicht-bakterieller Erkrankungen eingesetzt. Zu den Einsatzgebieten gehört, neben der Behandlung akuter bakterieller Infektionserkrankungen, eine breite Anwendung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen wie etwa der Akne (1), Rosacea (2) und des bullösen Pemphigoids (3), sowie, in der Schweiz, in Frankreich und im angloamerikanischen Raum, zur Prophylaxe der Malaria (4).

Doxycyclin wird auch in der Behandlung verschiedener sexuell übertragbarer Infektionen (STI) als Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt, zum Beispiel zur Behandlung von Chlamydieninfektionen (5) und der Syphilis (6).

Vor dem Hintergrund einer seit etwa 20 Jahren steigenden Syphilis-Inzidenz wird Doxycyclin *off-label* weltweit zunehmend von Personen mit hohem Risiko präventiv eingesetzt, um Syphilis und andere STI zu vermeiden (7-10). Bei diesem Vorgehen handelt es sich damit um eine Chemoprophylaxe gegen STI mit Doxycyclin, für die sich der (verkürzende) Sprachgebrauch „Doxycyclin Prä- bzw. Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PrEP/-PEP)“ eingebürgert hat. Um die terminologische Eindeutigkeit zu fördern, wird die Doxy-PrEP/-PEP im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme als „antibiotische STI-Prophylaxe“ bezeichnet. Auch in Deutschland wird eine Verordnung von Doxycyclin zur Prävention von STI gemäß den Erfahrungen von HIV-Schwerpunktärzt*innen und STI-Behandler*innen zunehmend angefragt. In einer Umfrage unter PrEP-Nutzer*innen und Personen mit bekannter HIV-Infektion, die 2020 von der Deutschen Aidshilfe durchgeführt wurde, gaben 13% der Befragten an, gelegentlich oder regelmäßig prophylaktisch Antibiotika einzunehmen, und weitere 42% (PrEP-Nutzer*innen) bzw. 25% (Personen mit HIV), ein grundsätzliches Interesse an der STI-Prophylaxe zu haben (11).

In der Geschichte der Medizin gab es bereits etliche Versuche, antimikrobielle Substanzen zur Prophylaxe bakterieller STI einzusetzen, allerdings bislang ohne Erfolg. Es existiert jedoch eine zunehmend umfangreiche Datengrundlage aus hochwertigen, randomisierten kontrollierten Studien, um die Effektivität und Sicherheit der antibiotischen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin einzuordnen.

In den folgenden Abschnitten nimmt die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz (Datenstand: 10.04.2023) eine Einschätzung zu Nutzen und Risiken der Einnahme von Doxycyclin als präventive Gesundheitsintervention für Personen, die ein hohes Risiko für Syphilis und andere sexuell übertragene Infektionen haben, vor. Zur systematischen Einordnung von Nutzen und Risiken wird die in **Tabelle 2** dargestellte Matrix verwendet.

Tabelle 2: Matrix zur systematischen Einordnung von potenziellen Nutzen und Risiken des Einsatzes von Doxycyclin als präventive Maßnahme gegen sexuell übertragbare Infektionen

| | Individuelle Ebene | Bevölkerungsebene |
|----------------------------|--|--|
| Potenzielle Nutzen | <ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des Risikos für sexuell übertragene Infektionen, insbesondere der Syphilis und der Chlamydieninfektion - Lebensqualität, „sorgenfreierer Sex“ | <ul style="list-style-type: none"> - Reduktion der Syphilisinzidenz - Reduktion der Inzidenz von Chlamydieninfektionen |
| Potenzielle Risiken | <ul style="list-style-type: none"> - Kurz- und langfristige toxische Arzneimittelwirkungen - Unerwünschte immunologische Arzneimittelwirkungen - Alteration des gastrointestinalen Mikrobioms | <ul style="list-style-type: none"> - Förderung antimikrobieller Resistenzen bei bakteriellen sexuell übertragbaren Infektionen - Förderung antimikrobieller Resistenzen bakterieller Pathogene allgemein |

3. Definitionen und Abgrenzung der Begrifflichkeiten

3.1. Doxy-PEP/-PrEP: Definition und Art der Anwendung

Der Begriff Doxy-PEP/-PrEP bezeichnet die präventive Einnahme von Doxycyclin vor/während bzw. nach sexuellen Risikoereignissen, ohne dass ein Kontakt mit einer Person mit diagnostisch gesicherter Syphilis oder anderer STI stattgefunden hat (s. auch Abschnitt 3.2).

In Studien wurde sowohl die Einnahme von Doxycyclin *nach* Risikoereignissen („Doxy-PEP“) als auch die *kontinuierliche (tägliche)* Einnahme („Doxy-PrEP“) untersucht. Bei der Einnahme in Form der **Doxy-PEP** wird einmalig innerhalb von 24 bis maximal 72 Stunden nach einem Risikoereignis eine Dosis von Doxycyclin 200mg eingenommen (12-14). Als Risikoereignis bzw. Anlass zur Einnahme wurde in randomisierten Studien zur Doxy-PEP in der Regel kondomloser Sex definiert. Als **Doxy-PrEP** wird die kontinuierliche Einnahme von Doxycyclin 100mg täglich zur Vermeidung des Erwerbs einer STI bezeichnet (15, 16).

Um die terminologische Eindeutigkeit zu fördern, wird die Doxy-PrEP/-PEP im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme als **antibiotische STI-Prophylaxe** bezeichnet.

Teilnehmer*innen in den meisten aktuell verfügbaren randomisierten Studien zur Wirksamkeit der antibiotischen STI-Prophylaxe waren MSM, und zum Teil auch trans Frauen, die angaben, Sex mit Männern zu haben (12-16). Diese Studienteilnehmer*innen nutzten entweder zugleich HIV-PrEP oder hatten eine bekannte HIV-Infektion. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie, in der cis-Frauen in Kenia eingeschlossen wurden, zeigte im Gegensatz zu den vorgenannten Studien keine Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe in Bezug auf Chlamydia trachomatis- und Gonokokkeninfektionen (17, 18).

3.2. Abgrenzung zur prophylaktischen Behandlung nach Kontakt mit gesicherter Syphilis

Von Bedeutung ist die Abgrenzung der antibiotischen STI-Prophylaxe von der Partner*innen-Behandlung nach sexuellem Kontakt mit einer Person, bei der eine Frühsyphilis diagnostisch gesichert wurde. Dieses Vorgehen wird in der aktuell in Deutschland geltenden Syphilisleitlinie empfohlen („Bei relevantem Erregerkontakt sollte eine Postexpositionsprophylaxe analog der Behandlung einer Frühsyphilis angeboten werden“) (6). Die hier vorliegende Stellungnahme bezieht sich explizit **nicht auf die prophylaktische Behandlung nach Kontakt mit Personen mit diagnostisch gesicherter Syphilis oder anderer STI**, sondern ausschließlich auf den präventiven Einsatz von Doxycyclin bei Personen mit **hohem Expositionsrisiko gegenüber sexuell übertragenen Erregern**.

3.3. Abgrenzung zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP)

Zudem ist die begriffliche Abgrenzung zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) wichtig. Die HIV-PrEP bezieht sich auf die präventive Einnahme antiretroviral wirksamer Substanzen zur Prävention von HIV-Infektionen bei Personen mit substanziellem Risiko für eine HIV-Infektion. Dabei handelt es sich um eine etablierte biomedizinische Präventionsmaßnahme, die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nicht diskutiert wird.

4. Nutzen und Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe

Insgesamt wurden mit aktuellem Stand (10.04.2023) Daten aus fünf randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) (12-16) zur antibiotischen STI-Prophylaxe für MSM und zum Teil auch trans Frauen, sowie eine weitere Studie (17, 18) zur antibiotischen STI-Prophylaxe für cis Frauen publiziert.

In den erstgenannten fünf RCTs (12-16), mit insgesamt 1370 Teilnehmer*innen, wurden MSM eingeschlossen, in einigen dieser Studien zudem trans Frauen, die angaben, Sex mit Männern zu haben; alle Teilnehmer*innen nahmen entweder zugleich HIV-PrEP ein oder hatten eine bekannte HIV-Infektion. Zumeist wurden zusätzliche Kriterien definiert, etwa im Sinne einer Mindestanzahl an Sexpartnern oder STI in der Vorgeschichte. Eine Übersicht über die Studiencharakteristika dieser Studien findet sich im Anhang (**Tabelle 8**).

In den folgenden Abschnitten wird die Studienlage zur Effektivität und Sicherheit der antibiotischen STI-Prophylaxe für MSM und trans Frauen dargestellt.

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie zur Anwendung der antibiotischen STI-Prophylaxe durch cis-Frauen, die in Kenia durchgeführt wurde, zeigte im Gegensatz zu den vorgenannten Studien keine Effektivität in Bezug auf Chlamydien- und Gonokokkeninfektionen (17, 18). Ergebnisse dieser Studie werden in den folgenden Abschnitten nicht wiedergegeben.

4.1. Nutzen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf individueller Ebene

Die Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe wurde in Hinblick auf die Reduktion der Inzidenz der Syphilis (**Tabelle 3**), der Chlamydia trachomatis-Infektionen (**Tabelle 4**), der Gonorrhoe (**Tabelle 5**) und bakterieller STI als kombinierter Endpunkt (**Tabelle 6**) untersucht. Es zeigt sich in Bezug auf alle Effektivitätseindpunkte, jedoch in variablem Ausmaß, eine Reduktion der Inzidenz unter Nutzer*innen der Prophylaxe.

Die **Inzidenz der Syphilis** war in allen eingeschlossenen Studien (12-16) unter prophylaktischer Einnahme von Doxycyclin reduziert (**Tabelle 3**), mit insgesamt relativ homogenen Effektschätzern; die Reduktion im Vergleich zu den Kontrollgruppen betrug zwischen 73% und 87% (12-15). In einer Studie wurden Teilnehmer mit HIV-Infektion separat von PrEP-nutzenden Teilnehmern untersucht (14), und in einer Pilotstudie wurden ausschließlich Teilnehmer mit HIV-Infektion eingeschlossen (15): obwohl die Reduktion der Syphilisinzidenz auch unter Teilnehmern mit HIV-Infektion in den Gruppen mit antibiotischer Prophylaxe erheblich war (73% bzw. 77%), war die Reduktion in diesem Kollektiv nicht statistisch signifikant. Zu berücksichtigen ist hierbei die kleine Stichprobe in der Studie von Bolan *et al.* (15). In einer Studie (16), für die kein Effektschätzer berechnet wurde, reduzierte sich die Inzidenz der Syphilis von 8,2 auf 0 pro 100 beobachteten Personenjahre (statistisch nicht signifikant bei geringer Anzahl an Syphilisdiagnosen). In allen anderen Studien (12, 13) bzw. unter den PrEP-Nutzern der oben genannten Studie (14) war die Reduktion der Syphilisinzidenz statistisch signifikant.

Die **Inzidenz von Infektionen mit Chlamydia trachomatis** war ebenfalls in allen eingeschlossenen Studien (12-16) unter prophylaktischer Einnahme von Doxycyclin deutlich reduziert (**Tabelle 4**). Auch hier zeigten sich insgesamt relativ homogene Effektschätzer; die Reduktion betrug zwischen 70% und 89% (12-14). In Bezug auf Chlamydieninfektionen war die Reduktion der Inzidenz statistisch signifikant, unabhängig davon, ob die Teilnehmer*innen der Studien PrEP-Nutzer*innen oder mit HIV diagnostiziert waren. In einer Studie (16), für die kein Effektschätzer berechnet wurde, reduzierte sich die Inzidenz von Chlamydieninfektionen von 81,6 auf 0 pro 100 beobachteten Personenjahre ($p=0,001$). In den hier

Tabelle 3: Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe in Hinblick auf die Reduktion der Syphilis-Inzidenz

| Studie | Einnahmodalität Doxycyclin | Inzidenz Kontrollgruppe | Inzidenz Interventionsgruppe | Effektschätzer |
|--|----------------------------|--|--|---|
| Bolan <i>et al.</i> (2015) (15) | 100mg täglich | 7/49 Studienvisiten (14,3%) | 2/53 Studienvisiten (3,8%) | OR 0,27 (95%-CI: 0,04 – 1,73), $p = 0,16$ |
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | 200mg p.e. | 12,9/100 PY | 3,7/100 PY | HR 0,27 (95%-CI: 0,07 – 0,98), $p=0,047$ |
| Grennan <i>et al.</i> (2021) (16), „DuDHS trial“ | 100 mg täglich | 8,16/100 PY | 0/100 PY | $p=0,98$ |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | 200mg p.e. | 7/257 vierteljährlichen Visiten (2,7%), MSM mit PrEP | 2/570 vierteljährlichen Visiten (0,4%), MSM mit PrEP | RR 0,13 (95%-CI: 0,03 – 0,59), $p=0,008$ |
| | | 3/128 vierteljährlichen Visiten (2,3%), MSM mit HIV | 2/305 vierteljährlichen Visiten (0,7%), MSM mit HIV | RR 0,23 (95%-CI: 0,04 – 1,29), $p=0,095$ |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | 200mg p.e. | 16,3/100 PY | 3,4/100 PY | aHR 0,21 (95%-CI: 0,09 – 0,47), $p<0,001$ |

Abkürzungen: aHR, adjustierte Hazard Ratio; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; p.e., post expositionem; PY, person years; RR, Risk Ratio.

Tabelle 4: Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe in Hinblick auf die Reduktion der Inzidenz von Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*

| Studie | Einnahmodalität Doxycyclin | Inzidenz Kontrollgruppe | Inzidenz Interventionsgruppe | Effektschätzer |
|--|----------------------------|--|--|---|
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | 200mg p.e. | 28,6/100 PY | 8,7/100 PY | HR 0,30 (95%-CI: 0,13 – 0,70), $p=0,006$ |
| Grennan <i>et al.</i> (2021) (16), „DuDHS trial“ | 100 mg täglich | 81,63/100 PY | 0/100 PY | $p=0,001$ |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | 200mg p.e. | 31/257 vierteljährlichen Visiten (12,1%), MSM mit PrEP | 8/570 vierteljährlichen Visiten (1,4%), MSM mit PrEP | RR 0,12 (95%-CI: 0,05 – 0,25), $p<0,001$ |
| | | 19/128 vierteljährlichen Visiten (14,8%), MSM mit HIV | 12/305 vierteljährlichen Visiten (3,9%), MSM mit HIV | RR 0,26 (95%-CI: 0,12 – 0,57), $p<0,001$ |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | 200mg p.e. | 19,3/100 PY | 2,1/100 PY | aHR 0,11 (95%-CI: 0,04 – 0,30), $p<0,001$ |

Abkürzungen: aHR, adjustierte Hazard Ratio; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; p.e., post expositionem; PY, person years; RR, Risk Ratio.

berichteten Studien erfolgte keine Differenzierung der Serovare D-K und L1-L3; jedoch ist davon auszugehen, dass sich Schlussfolgerungen bezüglich der Inzidenz von Infektionen mit Chlamydien der Serovare D-K treffen lassen, während die Studienlage für Aussagen zu den Serovaren L1-L3 nicht verwertbar ist.

Auch in Bezug auf die **Inzidenz der Gonorrhoe** zeigte sich in allen Studien (12-15, 19) eine Reduktion (**Tabelle 5**), jedoch waren die Daten wesentlich heterogener als in Bezug auf die Verminderung der Syphilis- und Chlamydieninzidenz. Die Reduktion der Inzidenz der Gonorrhoe betrug zwischen 17% und 57% (12-14) und war nur in einigen Studien statistisch signifikant (13, 14). In einer Studie (16), für die kein Effektschätzer berechnet wurde, reduzierte sich die Inzidenz der Gonorrhoe von 57,1 auf 31,4 pro 100 beobachteten Personenjahre ($p=0,505$). Die Variabilität der Effekte in Bezug auf die Reduktion der Inzidenz von Infektionen mit *N. gonorrhoeae* lässt sich durch die regional variierende Suszeptibilität von Gonokokken für Tetrazykline erklären. Die aktuelle Resistenzsituation für *Neisseria gonorrhoeae* wird in Deutschland anhand eines Surveillanceprojektes (GO-Surv-Stat, zuvor GORENET) am RKI überwacht. Für Tetrazykline, und somit abgeleitet für Doxycyclin, gibt es seit 2018 kontinuierliche Surveillance- und Resistenzdaten. Bei weit verbreiteten Resistenzphänotypen für Tetrazykline (78-91% in den Jahren 2018-2022) können diese nicht zur Behandlung der Gonorrhoe empfohlen werden. Somit sind in Deutschland aktuell unter 10% der Gonokokken-Isolate empfindlich für Tetrazykline (2022: 8,8%) (20).

Tabelle 5: Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe in Hinblick auf die Reduktion der Inzidenz der Gonorrhoe

| Studie | Einnahmodalität Doxycyclin | Inzidenz Kontrollgruppe | Inzidenz Interventionsgruppe | Effektschätzer |
|--|----------------------------|--|---|---|
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | 200mg p.e. | 34,5/100 PY | 28,7/100 PY | HR 0,83 (95%-CI: 0,47 – 1,47), $p=0,52$ |
| Grennan <i>et al.</i> (2021) (16), „DuDHS trial“ | 100 mg täglich | 57,14/100 PY | 31,37/100 PY | $p=0,505$ |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | 200mg p.e. | 52/257 vierteljährlichen Visiten (20,2%), MSM mit PrEP | 52/570 vierteljährlichen Visiten (9,1%), MSM mit PrEP | RR 0,45 (95%-CI: 0,32 – 0,65), $p<0,001$ |
| | | 26/128 vierteljährlichen Visiten (20,3%), MSM mit HIV | 27/305 vierteljährlichen Visiten (8,9%), MSM mit HIV | RR 0,43 (95%-CI: 0,26 – 0,71), $p=0,001$ |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | 200mg p.e. | 41,3/100 PY | 20,5/100 PY | aHR 0,49 (95%-CI: 0,32 – 0,76), $p=0,001$ |

Abkürzungen: aHR, adjustierte Hazard Ratio; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; p.e., post expositionem; PY, person years; RR, Risk Ratio.

Entsprechend der oben genannten Daten zur Reduktion der Inzidenz der einzelnen Pathogene zeigte sich auch eine Reduktion der **Inzidenz des kombinierten Endpunkts der Infektion mit mindestens einem der jeweils gemessenen bakteriellen STI-Erreger** (12-16) (**Tabelle 6**). In der Studie von Molina *et*

al. (2023) (13) wurden nur Syphilis- und Chlamydieninfektionen zusammengefasst, hier lag die Reduktion bei 84%. In den anderen Studien lag die Reduktion der Inzidenz von Syphilis, Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* und Gonorrhoe als kombiniertem Endpunkt zwischen 47% und 82% (12, 14-16).

Tabelle 6: Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Effektivität der antibiotischen STI-Prophylaxe in Hinblick auf die Reduktion der **Inzidenz bakterieller STI (kombinierter Endpunkt, i.d.R. Syphilis, *Chlamydia trachomatis*, Gonorrhoe)**

| Studie | Einnahmodalität Doxycyclin | Inzidenz Kontrollgruppe | Inzidenz Interventionsgruppe | Effektschätzer |
|---|----------------------------|--|--|---|
| Bolan <i>et al.</i> (2015) (15) | 100 mg täglich | 15/49 Studienvisiten (30.6%) | 6/53 Studienvisiten (11.3%) | OR 0,30 (95%-CI: 0,08 – 1,09), $p=0,07$ |
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | 200mg p.e. | 69,7/100 PY | 37,7/100 PY | HR 0,53 (95%-CI: 0,33 – 0,85), $p=0,008$ |
| Tattersall <i>et al.</i> (2020), Grennan <i>et al.</i> (2021) (16, 19), „DuDHS trial“ | 100 mg täglich | 139,8/100 PY | 33,9/100 PY | OR 0,18 (95%-CI: 0,05 – 0,68) |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | 200mg p.e. | 82/257 vierteljährlichen Visiten (31,9%), MSM mit PrEP | 61/570 vierteljährlichen Visiten (10,7%), MSM mit PrEP | RR 0,34 (95%-CI: 0,24 – 0,46), $p<0,001$ |
| | | 39/128 vierteljährlichen Visiten (30,5%), MSM mit HIV | 36/305 vierteljährlichen Visiten (11,8%), MSM mit HIV | RR 0,38 (95%-CI: 0,24 – 0,60), $p<0,001$ |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | 200mg p.e. | Syphilis, Chlamydien: 35,4/100 PY | Syphilis, Chlamydien: 5,6/100 PY | Syphilis, Chlamydien: aHR 0,16 (95%-CI: 0,08 – 0,30), $p<0,001$ |

Abkürzungen: aHR, adjustierte Hazard Ratio; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; p.e., post expositionem; PY, person years; RR, Risk Ratio.

In zwei Studien, beide in Frankreich durchgeführt, zeigten sich keine Auswirkung der postexpositionellen Doxycyclin-Prophylaxe auf die **Inzidenz von *M. genitalium*** (13, 21).

In Hinblick auf die **Lebensqualität** unter Nutzung der antibiotischen STI-Prophylaxe wurden keine Daten aus longitudinalen Studien identifiziert. In Querschnittsstudien aus den USA, Kanada und Australien zeigte sich jedoch unter MSM ein grundsätzliches Interesse an der prophylaktischen Doxycyclin-Einnahme (22-24). In einer 2020 von der Deutschen Aidshilfe durchgeführten Umfrage unter PrEP-Nutzer*innen und Personen mit bekannter HIV-Infektion gaben 42% der PrEP-Nutzer*innen und 25% der Personen mit HIV an, ein grundsätzliches Interesse an der STI-Prophylaxe zu haben (11). Im Rahmen einer qualitativen Studie aus Australien wurde herausgearbeitet, dass mit der antibiotischen STI-Prophylaxe vermutlich ähnliche Konzepte wie mit der HIV-PrEP verbunden werden, etwa der „Sorgenfreiheit“ (*peace of mind*) beim Sex (25).

4.2. Nutzen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf Populationsebene

In einer Modellierungsstudie (26) wurden verschiedene Szenarien untersucht, um den Einfluss der antibiotischen STI-Prophylaxe auf die bevölkerungsbezogene Inzidenz der Syphilis zu quantifizieren. Hierfür wurde ein geschlossenes Modell mit einer dynamischen Kohorte von 10.230 Männern, die sexuellen Minderheiten angehören, gewählt (Philadelphia, USA). Über einen Zeitraum von 10 Jahren käme es unter der Annahme einer Einnahme der postexpositionellen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin durch 20% der MSM und anderen männlichen Angehörigen sexueller Minderheiten mit einer Adhärenz von 80% zu einem moderaten Rückgang der Syphilisinzidenz um 10% (26). In Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass die prophylaktische Antibiotika-Einnahme in der Modellierung nicht nach Risikoverhalten stratifiziert wurde, sondern Männer, die sexuellen Minderheiten angehören, pauschal berücksichtigt wurden.

In einer weiteren Modellierungsstudie (24) wurden ebenfalls verschiedene Szenarien untersucht. Unter Annahme einer 70%igen Effektivität und Nutzung durch 50% der MSM wurde innerhalb eines Zeitfensters von zehn Jahren eine Reduktion der Syphilisdiagnosen um 85% prognostiziert.

Weitere Studien zum Einfluss der antibiotischen Prophylaxe mit Doxycyclin auf die bevölkerungsbezogene Inzidenz der Syphilis wurden nicht identifiziert.

In Anbetracht des Anteils von MSM mit Indikation zur Einnahme der HIV-PrEP an der Gesamtanzahl an MSM, der in Deutschland bei etwa 7,5% liegt (27), erscheint eine Einnahme der antibiotischen STI-Prophylaxe durch 20 bzw. 50 % der MSM als unrealistisch.

Die erheblichen Unterschiede zwischen den Modellierungsstudien verweisen auf Unsicherheiten, die sich aus Modellierungsstudien grundsätzlich ergeben. Aus heutigem Standpunkt erscheinen die Annahmen der Modelle (etwa Nutzung der STI-Prophylaxe durch mindestens 20% der MSM oder konstante Einnahme durch einen bestimmten Anteil der MSM über einen Zeitraum von zehn Jahren) als unrealistisch, jedoch zeigen die Modellierungen Implementierungsszenarien und ihre möglichen Auswirkungen auf die Syphilisinzidenz auf. Die Ergebnisse zeigen, dass die antibiotische STI-Prophylaxe mit Doxycyclin eine ergänzende Maßnahme zur Reduktion der STI-Inzidenz sein könnte, die in Abhängigkeit von der Implementierung in den Zielgruppen zu einer mäßigen bis ausgeprägten Reduktion der Syphilis in der Gesamtbevölkerung führen könnte. Theoretische Überlegungen zur Epidemiologie der Syphilis postulieren, dass die Dynamik der Syphilisepidemie teilweise abhängig von der Perpetuierung der Infektion in einer „Kerngruppe“ mit hohem Risiko sein könnte (28); eine verhaltens-basierte Stratifizierung der Implementierung scheint daher eine zentrale Voraussetzung zu sein und sollte bei zukünftigen Modellierungsstudien (stärker) berücksichtigt werden.

4.3. Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe auf individueller Ebene

Zur Evaluation der Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin aus individueller Perspektive wurden Daten aus den oben genannten randomisierten kontrollierten Studien extrahiert (**Tabelle 7**). Zusätzlich wurde eine Kohortenstudie herangezogen, im Rahmen derer 37 Teilnehmer unter HIV-PrEP zusätzlich post-expositionell Doxycyclin einnahmen.

Aufgrund seiner insgesamt relativ guten Verträglichkeit wird das antiinflammatorisch wirkende Antibiotikum Doxycyclin für ein breites Spektrum bakterieller und nicht-bakterieller Erkrankungen eingesetzt. Es bestehen, unter anderem aufgrund des Einsatzes bei chronischen entzündlichen oder autoimmunen Hauterkrankungen (1-3), Erfahrungen mit einem längerfristigen Einsatz über Wochen bis Monate.

Tabelle 7: Daten zur Sicherheit der antibiotischen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin

| Studie | Einnahme-modalität Doxycyclin | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) |
|---|----------------------------------|--|
| Bolan <i>et al.</i> (2015) (15) | 100 mg täglich | <ul style="list-style-type: none"> • 1/15 Teilnehmer*innen: Abbruch der Einnahme von Doxycyclin bei gastroösophagealem Reflux |
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | 200mg p.e. | <ul style="list-style-type: none"> • 8/116 (7%) Teilnehmer*innen: Abbruch der Einnahme von Doxycyclin aufgrund von UAW • Statistisch signifikant mehr gastrointestinale UE unter Doxycyclin (53% vs. 41%, $p=0,05$) • Keine statistisch sign. Unterschiede in Hinblick auf: UE allgemein, schwere UE, Grad 3/4 UE, laborchemische UE |
| Tattersall <i>et al.</i> (2020) (19), „DuDHS trial“ | 100 mg täglich | <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale UE bei 11/26 (42,3%) mit Doxycyclin vs. 4/26 (15,4%) ohne antibiotische Prophylaxe • Insgesamt 6 UE unter Doxycyclin vs. 2 UE ohne antibiotische Prophylaxe |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | 200mg p.e. | <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Beendigung wegen UE oder persönlicher Präferenz: 2% • Keine schweren und keine Grad 4 UAW • 1x erhöhte ALT als Grad 2 UAW (möglicher Zusammenhang) • 3x Diarrhoe als Grad 3 UAW (möglicher Zusammenhang) • 2x Kopfschmerz/Migräne als Grad 3 UAW (möglicher Zusammenhang) |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | 200mg p.e. | <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch sign. Unterschiede in Hinblick auf: schwere UE (7,8% vs. 5,9%) und Grad 3 oder 4 UE (3,0 vs. 3,5%) • Keine schweren UAW • UAW bei insges. 19/332 Teilnehmern (5,7%), nahezu ausschließlich gastrointestinale UAW |
| Joseph <i>et al.</i> (2020) (29) | 200mg p.e. | <ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen bei 1/37 (2,7%) Teilnehmern, nach Einnahme von zwei Dosen innerhalb von 24 Stunden |

Abkürzungen: UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UE, unerwünschte Ereignisse.

Zu den häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören, wie auch aus den oben aufgeführten Studien zur antibiotischen Prophylaxe mit Doxycyclin ersichtlich, unerwünschte gastrointestinale Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, sowie selten eine Ösophagitis und ösophageale Ulzerationen (30-32). Unklar sind die Auswirkungen einer häufigen Doxycyclin-Einnahme auf das Mikrobiom. In einer Studie konnte unter Einnahme von Doxycyclin kein erhöhtes Risiko für *Clostridoides difficile*-Infektionen festgestellt werden (33).

Im Rahmen einer Studie zur Behandlung der Q-Fieber-Endokarditis wurde unter längerfristiger Einnahme von Doxycyclin und Hydroxychloroquin im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Gewichtszunahme festgestellt (34). In der Studie von Luetkemeyer *et al.* (2023) zeigten sich unter Doxycyclin-Einnahme im Vergleich zu den Kontrollen im kurzen Beobachtungszeitraum jedoch keine relevanten Gewichtsänderungen (14).

Bedeutsam ist die unter Doxycyclineinnahme eintretende Photosensibilisierung, die einen Schutz vor UV-Exposition während der Einnahme erforderlich macht. Unverträglichkeitsreaktionen im Sinne allergischer Reaktionen kommen vor; schwere Reaktionen wie eine *toxische epidermale Nekrolyse*, ein *Stevens-Johnson-Syndrom* oder ein *Erythema exsudativum multiforme* sind jedoch insgesamt selten

(31, 32). Veränderungen des Blutbildes sowie Leber- und Nierenschäden treten ebenfalls selten auf – die Fachinformation empfiehlt bei Langzeitanwendung von Doxycyclin, regelmäßige Blut-, Leber und Nierenuntersuchungen durchzuführen (31).

Kontraindikationen zur Einnahme von Doxycyclin sind Alter unter 8 Jahren, Schwangerschaft und Stillzeit, Körpergewicht unter 50 kg, Überempfindlichkeit und schwere Leberfunktionsstörungen (31). Doxycyclin darf aufgrund des erhöhten Risikos einer intrakraniellen Hypertension nicht zusammen mit Isotretinoin eingenommen werden. Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden Arzneimitteln sind zu beachten: Sulfonylharnstoff, Marcumar, Ciclosporin, Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Diphenhydantoin, Primidon (31).

4.4. Risiken der antibiotischen STI-Prophylaxe auf Populationsebene

Erhebliche Bedenken gegenüber der prophylaktischen Nutzung von Doxycyclin als Strategie zur Reduktion der Inzidenz der Syphilis in Schlüsselgruppen bestehen aus einer *Public Health*-Perspektive in Hinblick auf eine mögliche Förderung antimikrobieller Resistenzen bakterieller Pathogene sowohl aus dem STI- als auch aus dem nicht-STI-Spektrum und bei Bakterien des Mikrobioms. Im Sinne einer rationalen Antibiotikaverordnung (*Antibiotic Stewardship*) bestehen in allen Bereichen der Gesundheitsversorgung und Landwirtschaft starke Bestrebungen, den Gebrauch von Antibiotika insgesamt zu reduzieren. So wird etwa Doxycyclin in hohem Ausmaß auch in der Landwirtschaft in Deutschland eingesetzt (2020: 140,5 Tonnen Tetracycline), jedoch wurde der Einsatz der Tetracycline in der Landwirtschaft zwischen 2011 und 2020 um mehr als 75% reduziert (35).

Wenngleich ein hoher Anteil an *Treponema pallidum*-Isolaten molekulargenetisch nachgewiesene Resistenzen gegenüber Makrolid-Antibiotika trägt, gibt es aktuell keine Hinweise auf einen relevanten Anteil an *T. pallidum* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Tetrazyklinen (36).

In den Studien von Luetkemeyer *et al.* (2023) (14) und Molina *et al.* (2023) (13) wurde die **Tetrazyclin-empfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*-Isolaten** aus der Studienpopulation kulturell untersucht. In der Studie von Luetkemeyer *et al.* (14) wiesen bei Studieneinschluss 4/15 (26,7%) der kulturell untersuchten Isolate Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen auf; im Verlauf der Studie war der Anteil an Tetrazyklin-resistenten *N. gonorrhoeae*-Isolaten in der Gruppe mit postexpositioneller Doxycyclingabe höher (5/13, 38,5%) als in der Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe (2/16, 12,5%). In der Studie von Molina *et al.* (2023) (13) wurde bei allen kulturell untersuchten *N. gonorrhoeae*-Isolaten, sowohl bei Studieneinschluss als auch im Verlauf, eine Tetrazyklin-Resistenz nachgewiesen. Im Studienverlauf war in der Doxycyclin-Gruppe der Anteil an Isolaten mit hohen MHK-Werten für Tetrazyklin (MHK > 8mg/L) höher (7/21, 33,3%) als in der Gruppe ohne Doxycyclin (7/37, 18,9%).

In einer Publikation (21) zur Studie von Molina *et al.* (2018) (12) wurden in einem Teil der während der Studie nachgewiesenen **Infektionen mit *M. genitalium*** molekulargenetische Resistenztestungen durchgeführt. In dieser eher kleinen Stichprobe von untersuchten Befunden zeigten sich keine eindeutigen Trends oder Unterschiede zwischen der Doxycyclin- und der Kontrollgruppe in Bezug auf Makrolid-, Fluochinolon- und Tetrazyklin-Resistenzen.

In der Studie von Molina *et al.* (2023) wurde zudem der Anteil an Teilnehmern mit **Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) im Rachenabstrich** sowie mit **extended spectrum beta lactamase (ESBL)-tragenden *E. coli* im anorektalen Abstrich** im Verlauf des *Follow-up* untersucht. Im Verlauf der Studie kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der MRSA-Nachweise im Rachen (Baseline: 1,8% (Doxycyc-

lin-Gruppe) vs. 1,2%; Monat 12: 9,9% vs. 5,1%) und der ESBL-*E. coli*-Nachweise im Anorektum (Baseline: 31,4% vs. 32,1%; Monat 12: 40,0% vs. 35,6%) – jedoch traten entsprechend den Angaben im Vortrag zur Studie (CROI 2023, <https://www.croiwebcasts.org/p/2023croi/croi/119>) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. In der Studie von Luetkemeyer *et al.* (14) wurden im Studienverlauf variierende Anteile Doxycyclin-resistenter *S. aureus*-Isolate gesehen, die in der Doxycyclin-Gruppe höher waren (Monat 6: 21,6% vs. 10,3%; Monat 12: 16,1% vs. 8,3%). In einer weiteren Studie (16) zeigten sich bei einer sehr geringen Anzahl untersuchter Isolate nach sechs Monaten täglicher Doxycyclin-Einnahme Tetrazyklin-resistente nasopharyngeale *S. aureus* in 2 von 5 Fällen.

Neben der Prävention von Syphilis und anderen STI wird der prophylaktische Einsatz antibiotischer Behandlungen auch bei Patient*innen mit COPD diskutiert. In einem Cochrane-Review zu dieser Fragestellung (37) wurden auch die Auswirkungen auf mikrobielle Resistenzen untersucht. Aufgrund heterogener Methoden konnte keine Metaanalyse der Ergebnisse vorgenommen werden. Eine Studie, im Rahmen derer die prophylaktische Anwendung von Doxycyclin untersucht wurde, berichtete von einer Zunahme der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der aus dem Sputum gewonnenen Isolate (am häufigsten ***Streptokokkus*** spp) um einen Faktor von 3,74 (95%-CI: 1.46 – 9.58, $p=0,01$) (38).

Insgesamt scheint eine längerfristige Einnahme von Doxycyclin moderate, transiente Auswirkungen auf die orale, respiratorische und gastrointestinale Flora zu haben, jedoch ist die Datenlage zu dieser Fragestellung insbesondere aufgrund der relativ geringen Studiengrößen eingeschränkt (39). In prospektiven Studien zeigten sich bereits bei Studieneinschluss variierende Anteile Tetrazyklin-resistenter Keime der normalen Flora, jedoch nach Doxycyclin-Einnahme in höheren Anteilen.

Wichtig bei der Beurteilung der Resistenzentwicklung der oben genannten Keime ist, dass Doxycyclin grundsätzlich nicht Antibiotikum der Wahl bei der Behandlung von Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken ist (31). Resistenzen dieser Keime gegenüber Doxycyclin dienen jedoch ggf. als Marker für das Potenzial der Förderung resistenter Keime durch Anwendung von Doxycyclin.

Die zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden Daten sind, insbesondere durch die relativ geringe Anzahl an untersuchten Isolaten in den Studien, in Hinblick auf die möglichen Auswirkungen der antibiotischen STI-Prophylaxe auf antimikrobielle Resistenzen in der Allgemeinbevölkerung noch nicht abschließend bewertbar. Unter Gesichtspunkten einer *Antibiotic Stewardship* ist jedoch grundsätzlich eine Reduktion der Verordnung antibiotisch wirksamer Substanzen anzustreben.

5. Epidemiologie der Syphilis und mögliche Zielgruppen

Die Anzahl gemeldeter Syphilis-Infektionen in Deutschland nahm seit dem Jahr 2010 mit Ausnahme der Jahre 2020 und 2021, in denen es wahrscheinlich Pandemie-bedingt zu einem Rückgang der Meldungen kam, kontinuierlich zu (Abb. 1). Im Jahr 2022 wurde das Inzidenzniveau von 2019 wieder erreicht. Der weitaus größte Anteil von Infektionen mit entsprechender Angabe (ca. 80–85%) wurde dabei jeweils bei MSM diagnostiziert. Es ist davon auszugehen, dass Fälle ohne Angabe des Transmissionswegs zu einem in etwa gleich hohen Anteil auf MSM beziehen. Etwa zwei Drittel der Infektionen bei MSM wurden dabei in den Altersgruppen zwischen 25 und 49 Jahren diagnostiziert. MSM stellen damit in Deutschland eine zentrale Gruppe für Syphilis-spezifische Maßnahmen zur Prävention, Diagnostik und Behandlung dar. Solche Maßnahmen sollten für MSM daher niedrigschwellig verfügbar sein.

Stellungnahme der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG)
Antibiotische STI-Prophylaxe mit Doxycyclin – Stand: 26.06.2023

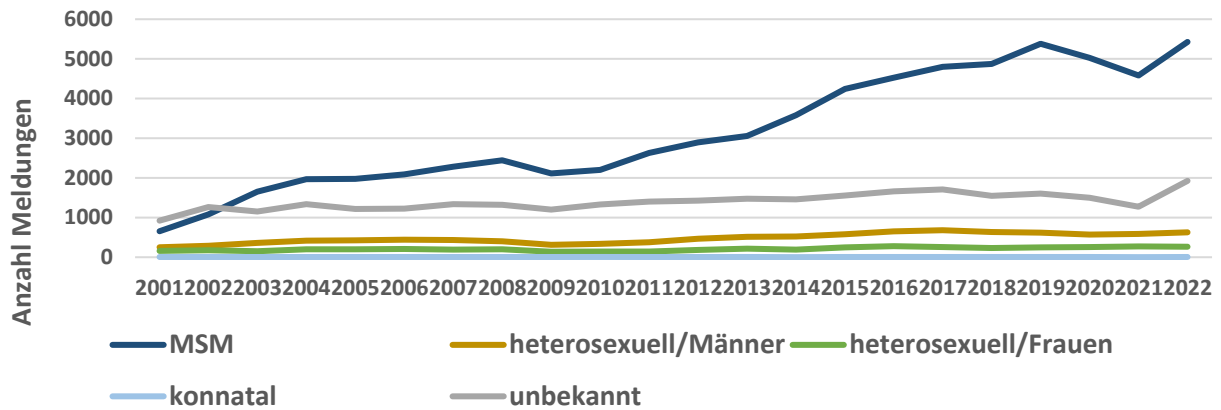


Abbildung 1: Syphilis-Meldungen nach Infektionsschutzgesetz, Deutschland, 2001-2022, nach Transmissionsweg (Quelle: RKI)

Basierend auf den Daten zur Syphilisinzidenz in Deutschland sowie auf den Einschlusskriterien der Studien zur antibiotischen STI-Prophylaxe, die deren Wirksamkeit belegten, sollten aus Sicht der DSTIG als **notwendige Kriterien** für die Verordnung der antibiotischen STI-Prophylaxe (neben weiteren, zusätzlichen Kriterien, die unten aufgeführt sind) die folgenden beiden Kriterien erfüllt sein:

- 1) MSM **oder** trans Frauen, die Sex mit Männern haben und
- 2) Gleichzeitige Nutzung bzw. Indikation zur Nutzung der HIV-PrEP **oder** bekannte HIV-Infektion.

Die Dynamik der Syphilisepidemie ist vermutlich teilweise abhängig von der Verstetigung der Infektion in Schlüsselgruppen mit besonders hohem Risiko (28). Diese theoretische Überlegung wird durch empirische Beobachtungen etwa einer großen Studie zu PrEP-nutzenden MSM aus Australien untermauert, in der 5,7% der Teilnehmer einen Anteil von 36,1% der diagnostizierten STIs hatten (40).

Es erscheint aus Sicht der DSTIG daher sinnvoll, die antibiotische STI-Prophylaxe, als effektive Maßnahme zur Prävention von Syphilisinfektionen, deren Auswirkungen auf die Entstehung von antimikrobiellen Resistenzen auf der Populationsebene aktuell noch unklar sind, zunächst einer begrenzten Gruppe von Personen mit besonders hohem Risiko für Syphilisinfektionen zugänglich zu machen.

Da eine systematische Recherche nach Risikofaktoren für Syphilisinfektionen (innerhalb der Gruppe der MSM und trans Frauen) den Rahmen dieser Stellungnahme sprengen würde, wurden mögliche Kriterien für Schlüsselgruppen innerhalb der Gruppe der MSM und trans Frauen, die Sex mit Männern haben, konsensuell durch die Autor*innengruppe festgelegt. Neben den oben genannten notwendigen Kriterien sollte für die Verordnung der antibiotischen STI-Prophylaxe mindestens ein **zusätzliches Kriterium** erfüllt sein, zum Beispiel:

- Rezidivierende Syphilisinfektionen
- Mehrere andere (symptomatische) bakterielle STI in den letzten sechs Monaten
- Sex mit zehn oder mehr männlichen Partnern in den letzten sechs Monaten
- Stimulanziengebrauch beim Sex („Chemsex“, z.B. Crystal Meth, GHB/GBL, Ketamin, Mephedron)
- Sex in Gruppen

Es handelt sich um eine konsensuelle Festlegung von Risikofaktoren, die aus Sicht der DSTIG mit einem erhöhten Risiko für Syphilisinfektionen einhergehen. Diese Liste von Faktoren hat daher einen exemplarischen Charakter und kann nach ärztlicher Einschätzung des individuellen Risikos ergänzt oder erweitert werden.

Darüber hinaus ist es aus Sicht der DSTIG sinnvoll, **Risikoereignisse, also Anlässe zur konkreten Einnahme der antibiotischen STI-Prophylaxe**, nicht grundsätzlich als jedes Ereignis mit kondomlosem Sex zu definieren, sondern die Frequenz der Einnahme der antibiotischen STI-Prophylaxe auch in dieser Hinsicht zu begrenzen. Zu diesem Zweck wurden, ebenfalls konsensbasiert, Beispiele für Ereignisse mit erhöhtem Risiko für die Übertragung einer Syphilis oder anderer STI festgelegt, zum Beispiel:

- Teilnahme an Gruppensex
- Teilnahme an sexpositiven Partys mit multiplen Sexpartnern
- Sex mit multiplen Partnern innerhalb eines kurzen Zeitfensters

Auch in Bezug auf die genannten Risikoereignisse bzw. Anlässe zur Einnahme der STI-Prophylaxe handelt es sich um konsensuell festgelegte Beispiele, die als solche nach ärztlicher Einschätzung des individuellen Risikos ergänzt oder erweitert werden können.

6. Surveillance und Forschung

Verschiedenste Aspekte möglicher Langzeitfolgen des Einsatzes einer antibiotischen Prä- oder Post-Expositions-Prophylaxe gegen STI sind derzeit noch unklar. Die Begleitung dieses Einsatzes durch geeignete Surveillance- und Forschungsaktivitäten ist daher von hoher Bedeutung. Der Aufbau und Einsatz einer breiteren STI-Surveillance in Deutschland wird empfohlen, um den Einfluss der antibiotischen Prä- oder Post-Expositions-Prophylaxe gegen STI auf z.B. die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzdeterminanten und die Entwicklung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Antibiotika innerhalb der Erregerpopulation von z.B. *Treponema pallidum* und *Chlamydia trachomatis*, Serovare L1-L3, beobachten und analysieren zu können. Mögliche Veränderungen in der epidemiologischen Dynamik z.B. von Syphilis sollten dauerhaft beobachtet werden. Auf individueller Patienten-Ebene sollten mögliche Veränderungen des Mikrobioms, auch unter Berücksichtigung von Resistenzentwicklungen, möglichst auch über den STI-Bereich hinaus im weiteren Erregerspektrum, erforscht werden.

7. Zulassungsstatus von Doxycyclin zur STI-Prophylaxe

Doxycyclin ist zur Anwendung als STI-Prophylaxe nicht zugelassen, es handelt sich somit um einen *off-label-use*; die Kosten der Verordnung sind entsprechend durch die betreffende Person zu tragen und die haftungsrechtliche Verantwortung liegt bei der verordnenden Ärztin / dem verordnenden Arzt.

8. Anhang

8.1. Tabellarische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien

Tabelle 8: Tabellarische Übersicht über die Charakteristika randomisierter kontrollierter Studien zur antibiotischen STI-Prophylaxe

| Studie | Studiencharakteristika | Einschlusskriterien und Definition von Risikoereignissen | Interventionen | Teilnehmer*innen und Follow-up | Kommentierung |
|--|---|--|---|---|---|
| Bolan <i>et al.</i> (2015) (15) | Open-label RCT; USA (Los Angeles) | MSM oder trans Frauen mit HIV-Infektion und mindestens zweimaliger Diagnose von Syphilis seit Diagnose der HIV-Infektion | Kontinuierliche Einnahme von Doxycyclin 100 mg/Tag | 15 Teilnehmer*innen, Einnahme 36 Wochen, Auswertung nach 48 Wochen | Pilotstudie, in Hinblick auf die Studiengröße nicht konzipiert, statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen. |
| | | | Finanzielle Entschädigung bei STI-Freiheit | 15 Teilnehmer*innen, 48 Wochen | |
| Molina <i>et al.</i> (2018) (12) | Open-label RCT, eingebettet in eine HIV-PrEP Kohortenstudie; Frankreich (Paris, Lyon, Nizza, Tourcoing, Nantes) | HIV-negative MSM oder trans Frauen unter HIV-PrEP, Risikoereignis: kondomloser Analsex oder Oralsex | Einnahme von Doxycyclin 200mg innerhalb von 24 bis max. 72 Stunden nach Risikoereignissen | 116 Teilnehmer*innen, 10 Monate | |
| | | | Kontrollgruppe | 116 Teilnehmer*innen, 10 Monate | |
| Grennan <i>et al.</i> (2021) (16), Tattersall <i>et al.</i> (2020) (19); „DuDHS trial“ | Open-label RCT, alle Teilnehmer erhielten HIV-PrEP; Kanada (Vancouver) | HIV-negative MSM unter HIV-PrEP, mindestens eine Syphilisinfektion vor Studieneinschluss | Kontinuierliche Einnahme von Doxycyclin 100 mg/Tag | 26 Teilnehmer, 24 Wochen | Nur Konferenz-Abstracts vorliegend, Pilotstudie zur Evaluation der Umsetzbarkeit. |
| | | | Kontrollgruppe | 26 Teilnehmer, 24 Wochen | |
| Luetkemeyer <i>et al.</i> (2023) (14) | Open-label RCT; USA (Seattle, San Francisco) | MSM oder trans Frauen unter HIV-PrEP oder mit HIV-Infektion und mindestens einer Diagnose von Syphilis, Gonorrhoe oder | Einnahme von Doxycyclin 200mg innerhalb von 72 Stunden nach Risikoereignissen | 374 Teilnehmer*innen, 189 PY Follow-up; 240 HIV-PrEP, 134 mit HIV-Infektion | Aufgrund der Effektivität der Intervention wurde die Fortführung der Studie |

Stellungnahme der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG)
Antibiotische STI-Prophylaxe mit Doxycyclin – Stand: 26.06.2023

| | | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|
| | | Chlamydien im Jahr vor Studieneinschluss Risikoereignis: kondomloser Sex | Kontrollgruppe | 180 Teilnehmer*innen, 82 PY Follow-up; 120 HIV-PrEP, 60 mit HIV-Infektion | vom Reviewboard vorzeitig beendet. |
| Molina <i>et al.</i> (2023) (13) | Open-label RCT, 2x2-faktorielles Design (Doxycyclin, Meningokokken B-Impfung); Frankreich | MSM unter HIV-PrEP mit Anamnese einer STI im Jahr vor Studieneinschluss | Einnahme von Doxycyclin 200mg innerhalb von 72 Stunden nach Risikoereignissen | 332 Teilnehmer; bis zu 96 Wochen Follow-up, 9 Monate medianes Follow-up (beide Gruppen). | Nur Konferenz-Abstrakt und Präsentation vorliegend; aufgrund der Effektivität der Intervention hat das Reviewboard empfohlen, die Studie vorzeitig zu beenden. |
| | | Risikoereignis: kondomloser Sex | Kontrollgruppe | 170 Teilnehmer; bis zu 96 Wochen Follow-up, 9 Monate medianes Follow-up (beide Gruppen). | |

Abkürzungen: MSM, Männer, die Sex mit Männern haben; PY, Personenjahre; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; STI, sexuell übertragene Infektion.

9. Literaturverzeichnis

1. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261-8.
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD003262.
3. Schmidt E, Sticherling M, Sárdy M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(5):516-26.
4. Rothe C, Rosenbusch D, Alberer M, Bühler S, Burchard G, Feldt T, et al. Empfehlungen zur Malariaprophylaxe [Recommendations for antimalarial prophylaxis]. *Flugmedizin · Tropenmedizin · Reisemedizin - FTR*. 2022;29(4):144-82.
5. Deutsche STI Gesellschaft (federführend). Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* 2016 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-005I_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12-abgelaufen.pdf].
6. Schöfer H, Enders M, Esser S, Feiterna-Sperling C, Hagedorn HJ, Magistro G, et al. [Diagnosis and treatment of syphilis : Update of the S2k guidelines 2020 of the German STI Society (DSTIG) in cooperation with the following specialist societies: DAIG, dagnä, DDG, DGA, DGGG, DGHM, DGI, DGN, DGPI, DGU, RKI]. *Hautarzt*. 2020;71(12):969-99.
7. Carveth-Johnson T, Stingone C, Nwokolo N, Whitlock G. Doxycycline use in MSM taking PrEP. *Lancet HIV*. 2018;5(9):e482.
8. Chow EPF, Fairley CK. Use of doxycycline prophylaxis among gay and bisexual men in Melbourne. *Lancet HIV*. 2019;6(9):e568-e9.
9. Dombrowski J, Whitney H, Golden M, Celum C, Barbee L, Ramchandani M, et al. Doxycycline prophylaxis use among cisgender men and transgender persons who have sex with men in Seattle. *Sexually Transmitted Diseases*. 2020;47(9 SUPPL 2):S51-S2.
10. Evers YJ, Van Liere GAFS, Dukers-Muijers NHTM, Hoebe CIPA. Use of doxycycline and other antibiotics to prevent STIs among men who have sex with men visiting sexual health clinics in the Netherlands. *Sexually Transmitted Infections*. 2020;96(7):550-1.
11. Deutsche Aidshilfe. Persönliche Kommunikation (Schmidt, A.J.). 2023.
12. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre 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(3):308-17.
13. Molina JM, Berçot B, Assoumou L, Michele A, Rubenstein E, Pialoux G, et al. ANRS 174 DOXYVAC: an open-label randomized trial to prevent STIs in MSM on PrEP: 30th CROI, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2023 [Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/anrs-174-doxyvac-an-open-label-randomized-trial-to-prevent-stis-in-msm-on-prep/>].
14. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1296-306.
15. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis*. 2015;42(2):98-103.
16. Grennan T, Hull M, Mohammed S, Tattersall T, Edward J, Gupta A, et al. Daily doxycycline in msm on prep for prevention of sexually transmitted infections. *Topics in Antiviral Medicine*. 2021;29(1):276.
17. Stewart J, Bukusi E, Sesay FA, Oware K, Donnell D, Soge OO, et al. Doxycycline post-exposure prophylaxis for prevention of sexually transmitted infections among Kenyan women using HIV

- pre-exposure prophylaxis: study protocol for an open-label randomized trial. *Trials*. 2022;23(1):495.
18. Stewart J. DOXYCYCLINE POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR PREVENTION OF STIs AMONG CISGENDER WOMEN (Abstract 121): 30th CROI, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2023 [Available from: <https://www.croiwebcasts.org/console/player/51578?mediaType=slideVideo&>].
 19. Tattersall TL, Mohammed S, Edward J, Ablona A, Hull M, Grennan T. Preliminary Results of the Dual Daily HIV and Syphilis Pre-exposure Prophylaxis (DuDHS) Trial: The 29th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research; 2020 [Available from: <https://www.cahr-acrv.ca/wp-content/uploads/2020/04/CAHR-2020-Abstract-book.pdf>].
 20. Robert Koch-Institut. Gonokokken-Resistenzsurveillance (Go-Surv-AMR) 2023 [Available from: www.rki.de/gosurv].
 21. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et al. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of Mycoplasma genitalium Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2127-e33.
 22. Park JJ, Stafylis C, Pearce DD, Taylor J, Little SJ, Kojima N, et al. Interest, Concerns, and Attitudes Among Men Who Have Sex With Men and Health Care Providers Toward Prophylactic Use of Doxycycline Against Chlamydia trachomatis Infections and Syphilis. *Sex Transm Dis*. 2021;48(9):615-9.
 23. Fusca L, Hull M, Ross P, Grennan T, Burchell AN, Bayoumi AM, et al. High Interest in Syphilis Pre-exposure and Post-exposure Prophylaxis Among Gay, Bisexual and Other Men Who Have Sex With Men in Vancouver and Toronto. *Sex Transm Dis*. 2020;47(4):224-31.
 24. Wilson DP, Prestage GP, Gray RT, Hoare A, McCann P, Down I, et al. Chemoprophylaxis is likely to be acceptable and could mitigate syphilis epidemics among populations of gay men. *Sex Transm Dis*. 2011;38(7):573-9.
 25. Horn R, Callander D, Haire B. Perceptions of sexually transmissible infection pre-exposure prophylaxis: a qualitative study of high-risk gay and bisexual men in Sydney, New South Wales. *Sex Health*. 2020;17(2):129-34.
 26. Tran NK, Goldstein ND, Welles SL. Countering the rise of syphilis: A role for doxycycline post-exposure prophylaxis? *Int J STD AIDS*. 2022;33(1):18-30.
 27. Marcus U, Schmidt D, Schink SB, Koppe U. Analysis of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) needs and PrEP use in Germany among men who have sex with men. *Z Gesundh Wiss*. 2022:1-17.
 28. Gunn RA, Klausner JD. Enhancing the Control of Syphilis Among Men Who Have Sex With Men by Focusing on Acute Infectious Primary Syphilis and Core Transmission Groups. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019;46(10):629-36.
 29. Joseph S, Lewis F, Jensen S, Thompson F, Madera R, Walker-Baban C, et al. Initiation of doxycycline post-exposure prophylaxis in patients attending an hiv prep clinic-philadelphia, 2019. *Sexually Transmitted Diseases*. 2020;47(9 SUPPL 2):S10.
 30. Eljaaly K, Alghamdi H, Almeahmadi H, Aljawi F, Hassan A, A KT. Long-term gastrointestinal adverse effects of doxycycline. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(2):281-5.
 31. Fachinformation Doxycyclin, Stand Dezember 2020 2020 [
 32. National Academies of Sciences E, and Medicine,,. Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for Prophylaxis. Washington, DC: The National Academies Press; 2020.
 33. Turner RB, Smith CB, Martello JL, Slain D. Role of doxycycline in Clostridium difficile infection acquisition. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):772-6.
 34. Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Armougom F, Giorgi R, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3342-7.
 35. Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). Lagebild zur

- Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette 2021 2021 [Available from: https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Tiere/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/lagebild-antibiotikaeinsatz-bei-tieren-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=3].
36. Sanchez A, Mayslich C, Malet I, Grange PA, Janier M, Saule J, et al. Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in *Treponema Pallidum* Subspecies *Pallidum* from Patients with Early Syphilis in France. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(14):adv00221.
 37. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):Cd013198.
 38. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, Maddox V, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(10):930-8.
 39. Truong R, Tang V, Grennan T, Tan DHS. A systematic review of the impacts of oral tetracycline class antibiotics on antimicrobial resistance in normal human flora. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(1):dlac009.
 40. Traeger MW, Guy R, Asselin J, Patel P, Carter A, Wright EJ, et al. Real-world trends in incidence of bacterial sexually transmissible infections among gay and bisexual men using HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Australia following nationwide PrEP implementation: an analysis of sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1231-41.