

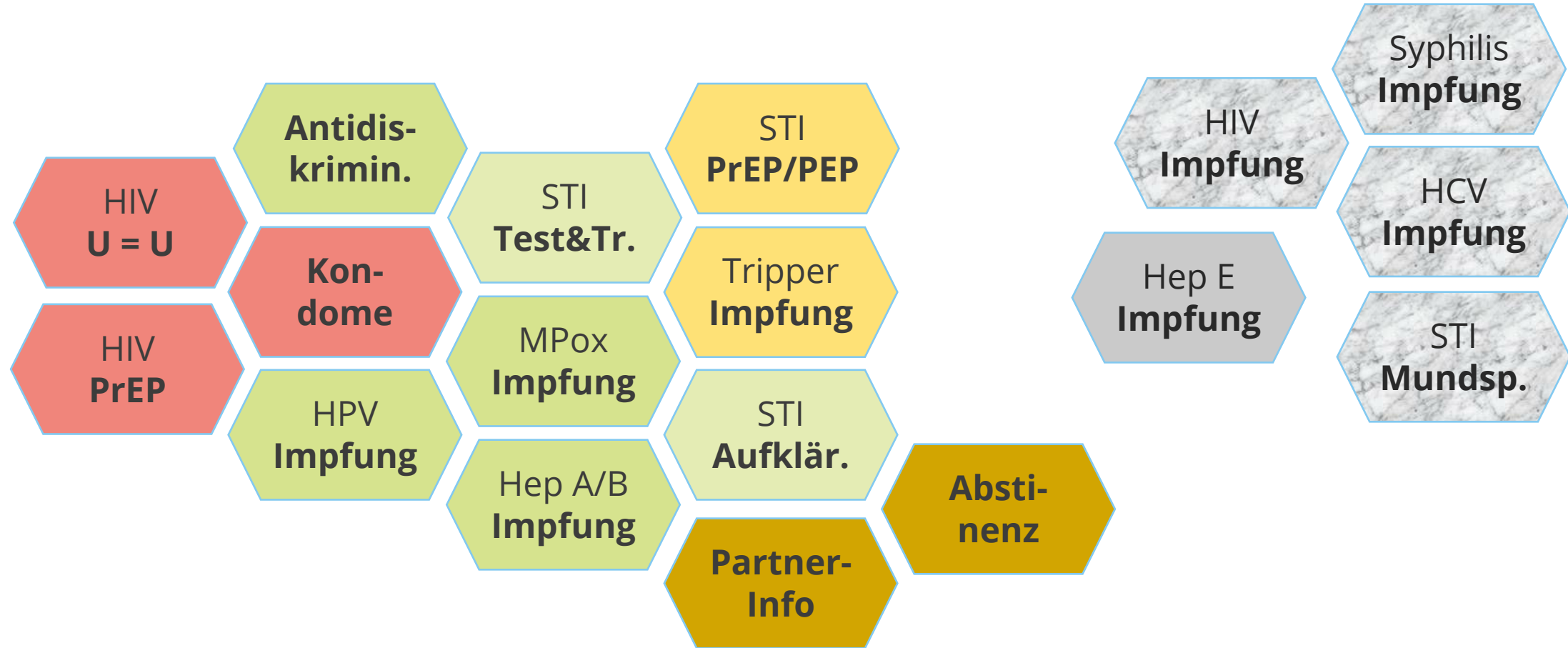
# Medikamente in der Prävention

Antibiotika gegen STI und Impfung gegen Gonorrhoe

Oelde, Mai 2023

Armin Schafberger, Arzt, MPH  
[schafberger@me.com](mailto:schafberger@me.com)

# Prävention – was kommt als Nächstes?



# Antibiotika gegen STI?

HIV & more online

Interview mit Prof. Dr. Stefan Esser, Essen

## DoxyPEP und Meningokokken B-Impfung für Risikogruppen sinnvoll

Die Studie DoxyVac hat beeindruckende Zahlen vorgelegt. Wird das unseren klinischen Alltag verändern?

**Esser:** Die Daten sind gut, wir werden daher die neue Präventionsoption Personen mit hohem Risiko für bakterielle STI anbieten. Man sollte in diesem Zusammenhang aber auch kommunizieren, dass selbst Doxycyclin plus Impfung keinen 100%igen Schutz vor bakteriellen STI bietet.



Prof. Dr. Stefan Esser,  
Universitätsklinikum Essen  
E-Mail: stefan.esser@uk-essen.de

April 2023  
Uni-Klinik Essen  
setzt Antibiotika in  
der Prävention von  
STI ein....

--und auch die  
Impfung gegen  
Gonorrhoe.....

# Die Uni Essen verordnet das Antibiotikum Doxycyclin in der STI-Prävention.

Das ist...

... ein guter  
Entschluss

... mir doch  
egal

... ziemlich  
schräg

# Antibiotika gegen STI?

Berlin: Apotheker gibt auf eigene Initiative die Doxy-PEP ab.

Ohne Beratung und Frage nach dem Zeitfenster? Und natürlich ohne Rezept

Apotheker\*innen dürfen seit 2022 gegen SARS-CoV-2 und  
Influenza impfen und abrechnen.

Sollen sie auch die Doxy-PrEP abgeben – ohne ärztliche  
Verordnung?

... ja, klar

... mir doch  
egal

... niemals

# Welche bakteriellen STI sollen verhindert werden?

## Chlamydien

Häufigste bakterielle STI

Oft asymptomatisch

Rektal und im Rachen  
meist ohne Symptome

Therapie: Doxycyclin

## Gonorrhoe

Häufige STI

In der Harnröhre bei Männern  
meist (hoch)-symptomatisch

Rektal und im Rachen  
meist ohne Symptome

Resistent gegen viele Antibiotika

## Syphilis

Steigende Diagnosezahlen (bis  
zur Covid-19-Pandemie)

Asymptomatische Phasen

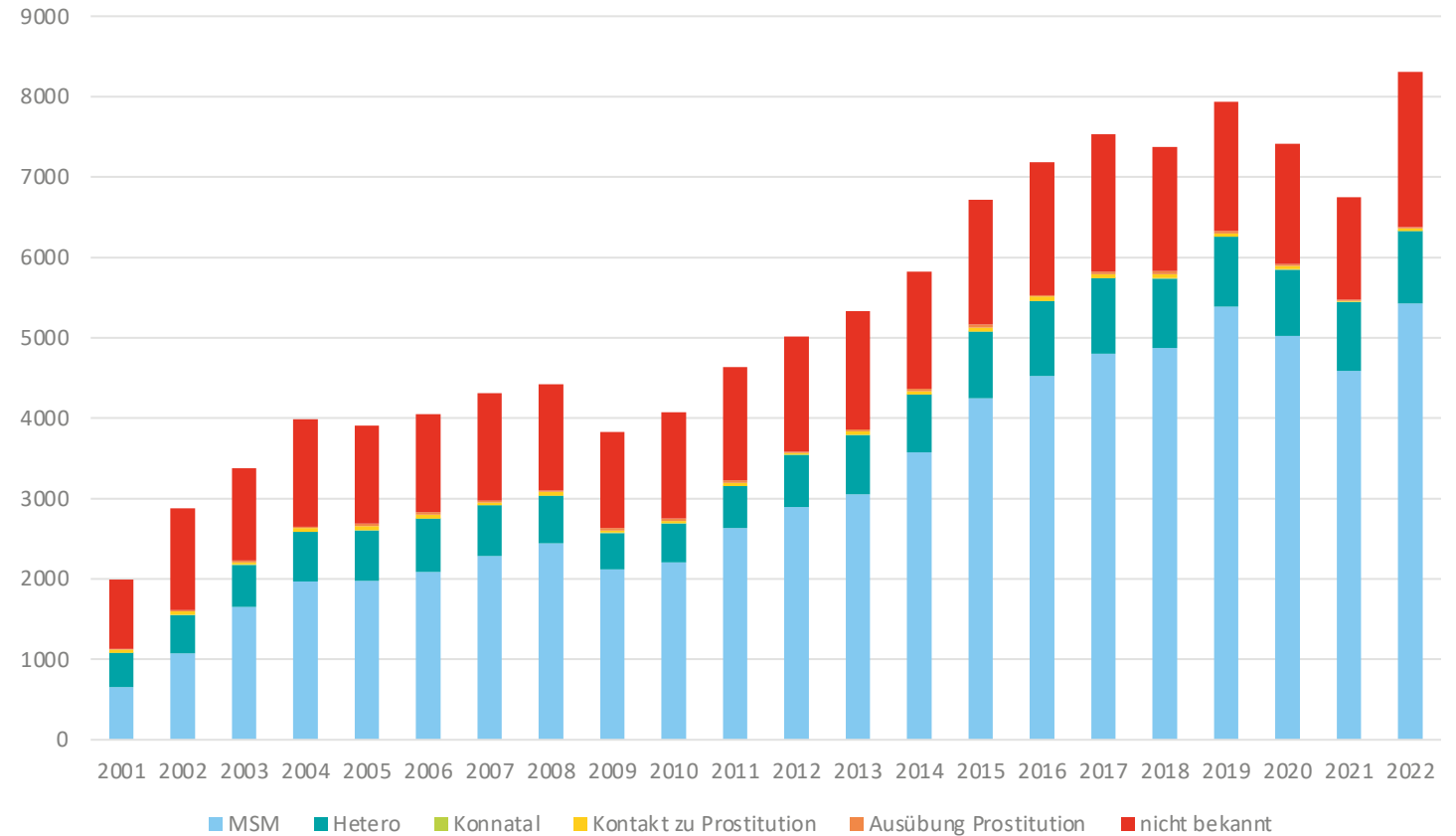
Therapie: Penicillin  
intramuskulär.  
Therapiekontrolle über Monate  
erforderlich

# Syphilis-Diagnosen 2001-2021

Syphilis-Diagnosen bis 2019  
ansteigend

2020 / 2021 trotz Lockdown nur  
geringer Rückgang gegenüber  
2019

Anstieg im letzten Jahrzehnt  
geht auf steigende Diagnosen  
bei MSM zurück





# Zeitreise...in das letzte Jahrhundert

## Es gibt noch keine Antibiotika

1905 Syphilis-Erreger, Treponema Pallidum wird entdeckt

1906 Wassermann-Test („Wassermann-positiv“)

1909 Salvarsan (Arsenverbindung) gegen Syphilis

---

# Penicillin wird entdeckt ... und als STI-PEP erforscht...

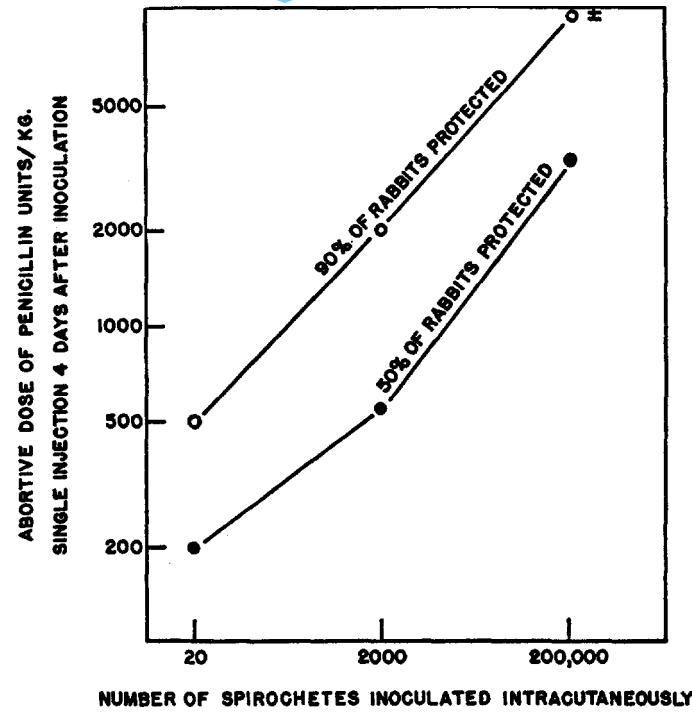
- 1928** Alexander Fleming entdeckt Penicillin  
Erfindung wird zuerst verkannt
- 1943** Penicillin erweist sich in der Kriegsmedizin (USA)  
als hilfreich: verhindert Amputationen
- 1943** Penicillin ist in den USA auf dem Markt
- 1945** Penicillin ist auch in Deutschland erhältlich
- 1948** Penicillin wird in Studie prophylaktisch gegen  
Tripper eingesetzt (erste STI-PEP)

# Wir sind im Jahr 1948...

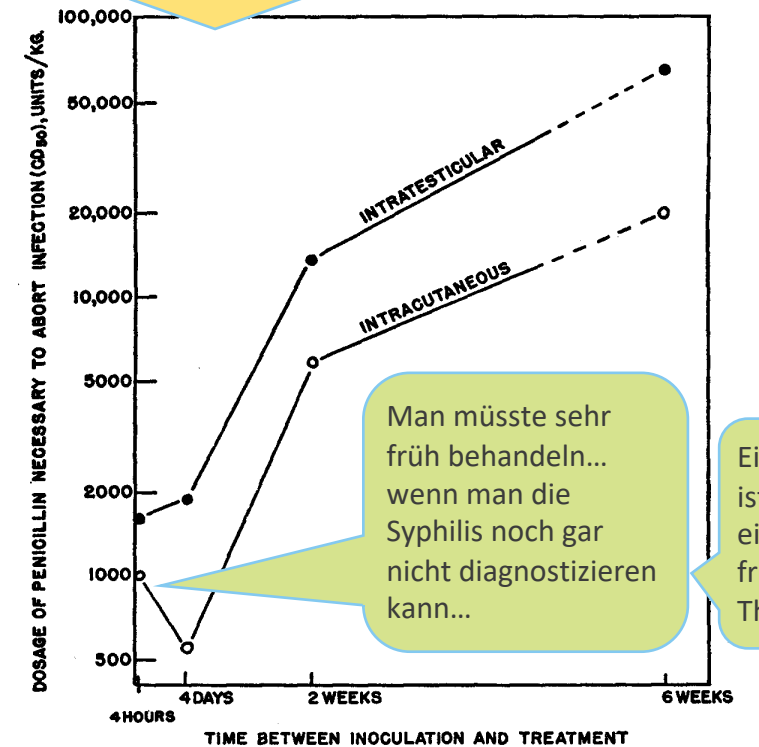
## Syphilis-Forschung an Kaninchen

Penicillin: Je früher, desto besser....

Je mehr Syphilis-Bakterien da sind, desto mehr Penicillin braucht man...



Je später man mit der Therapie beginnt, desto mehr Penicillin braucht man. Ab Tag 4 steigt die Dosis stark an..



Man müsste sehr früh behandeln... wenn man die Syphilis noch gar nicht diagnostizieren kann...

Eigentlich ist die PEP eine sehr frühe Therapie

# Wir sind im Jahr 1948...

# Public Health Reports

*Vol. 63 • OCTOBER 29, 1948 • No. 44*

---

**Kann man mit  
Penicillin Tripper  
verhindern?**

**Prevention of Gonorrhoea With Penicillin Tablets**  
**Preliminary Report**

By HARRY EAGLE, *National Institutes of Health, Public Health Service*; A. V. GUDE, M. D., Lt. jg., MC, USNR; G. E. BECKMANN, M. D., Lt. jg., MC, USNR; GEORGE

Studie: Matrosen erhalten nach dem Landgang entweder eine Penicillin- oder eine Placebo-Tablette

...unabhängig vom möglichen sexuellen Risiko....

# Wir sind im Jahr 1948...

Penicillin wirkt sehr gut!

Wie lange nach der Exposition ist die Einnahme noch sinnvoll?

Welche Dosis?

Höhere Dosis nach späterer Einnahme erforderlich?

Gibt es Resistenzen?

Kann man mit Penicillin Tripper verhindern?

		Kontroll-Gruppe	Penicillin-Gruppe	
			100.000 Einheiten/Tablette	250.000 Einheiten/Tablette
Dauer der Studienphase		24 Wochen	16 Wochen	8 Wochen
Zahl der Matrosen		137 - 217	151 - 213	87 - 141
<b>Zahl der Landgänge</b>		<b>3.616</b>	<b>3.218</b>	<b>569</b>
<b>Fälle</b>		<b>43</b>	<b>5</b>	<b>0 (1?)</b>
Inzidenz von Gonorrhoe (Tripper)	per 1000 Mann-Jahre	508	105	
	per 1000 Landgänge	11,9	1,8	

Adhärenz ist ein Problem

Verändert sich die bakterielle Flora von Mund und Darm (Mikrobiom)?

# Wir sind im Jahr 1948...

**„Penicillin heilt Tripper in 4 Stunden!“**

Doch Gonokokken sind Resistenz-Künstler...

Horizontaler Gentransfer von Resistenzgenen (von oder zu anderen Bakterien)

Pro Jahrzehnt wird eine Antibiotikaklasse wirkungslos für die Start-Therapie

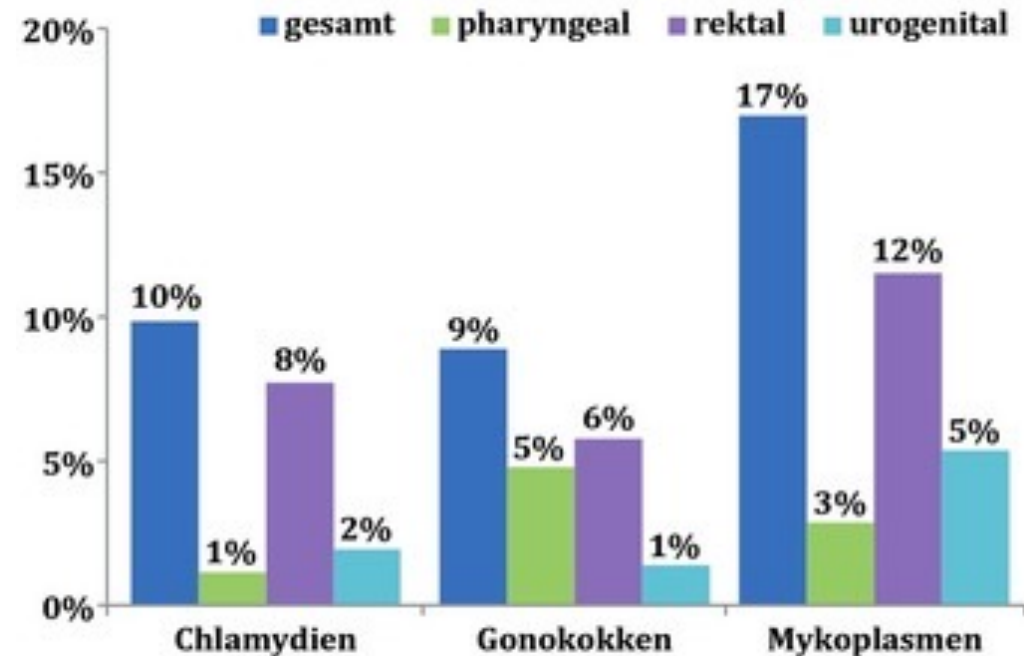
Es war  
einmal....

Heute: Therapie der  
Gonorrhoe wird  
durch Resistenzen  
immer  
problematischer

# Muss man denn jede Gonorrhoe (mit Antibiotika) behandeln?

## MSM-Screening-Studie des RKI

- 13 Zentren, 20.02.2018 – 02.07.2018
- N=2.303
- 50,5% HIV+
- Screening auf GO/CT, Mykoplasmen und Trichomonaden



Gonokokken lieben den Rachen...

# Medikamentöse STI-Prophylaxe OHNE Antibiotika?

## Antiseptika

Zerstören bakterielle, virale und andere mikrobielle Erreger **auf der Haut und der Schleimhaut**, z.B.

- Alkohole (Ethanol, Hexanol, Isopropanol,...)
- Jodhaltige Verbindungen (Jodtinktur,...)
- Halogenierte Verbindungen (Chlorhexidin, ...)
- Quecksilberhaltige Verbindungen (Thiomersal, Merbromin,...)



# Mundspülung gegen bakterielle STI

15 sec Mundspülung  
15 sec Gurgeln  
15 sec Mundspülung  
15 sec Gurgeln

## 3 Ziele

- **Eigenschutz:** weniger Gonorrhoe im Rachen durch Gurgeln?
- **Partnerschutz:** weniger Übertragungen auf die Harnröhre des Partners?
- **Ersatz von Antibiotika:** Therapie des Rachentrippers durch Gurgeln?

# OMEGA-Studie: Eigenschutz vor GO klappt mit Gurgeln nicht

Studie	Design	Population	Dauer	Testung und Ergebnis
<b>Omega Studie</b> Australien	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie: mind. einmal täglich Mundspülung mit  1.) antibakteriellem Mundwasser (Intervention)  2.) neutralem Mundwasser (Placebo)	504 MSM mit GO in der Anamnese	3 Mo	Die Männer sammelten alle 3 Wochen Speichelproben für eine PCR und bekamen alle 6 Wochen einen Abstrich.  <b>Ergebnis:</b> Eigenschutz klappt nicht. In beiden Gruppen infizierten sich gleich viele Männer mit Gonorrhoe im Rachen.

Mindestens einmal täglich Mundspülung mit Gurgeln

# Antwerpen: Eigenschutz (auch Harnröhre) und Partnerschutz klappt mit Gurgeln nicht

**Kann die Mundspülung STI -nicht nur im Rachen- verhindern?**

**Antwerpen:** Jeweils über 170 Männer pro Studienarm. Vergleich von antibakteriellem Mundwasser (**Listerin Cool Mint**) gegen pflegendes Mundwasser.

Mundspülung/Gurgeln **täglich** UND **vor und nach dem Sex**.  
**Sexualpartner** sollten auch vor und nach dem Sex zu gurgeln.

Man erhoffte sich dadurch einen Effekt auf das Auftreten von STI nicht nur im Rachen.

Untersuchung alle 3 Monate auf **Syphilis** sowie **Gonorrhoe** und **Chlamydien** im Rachen, im Anus und in der Harnröhre. Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie wurde die Studie vorzeitig beendet.

**Ergebnis:** Kein Effekt, weder im Rachen noch in Harnröhre und rektal.  
Pro Studienteilnehmer eine bis 1,5 STI pro Studien-Beobachtungsjahr in beiden Armen.

# Behandlung: Mundspülung kann Antibiotika nicht ersetzen!

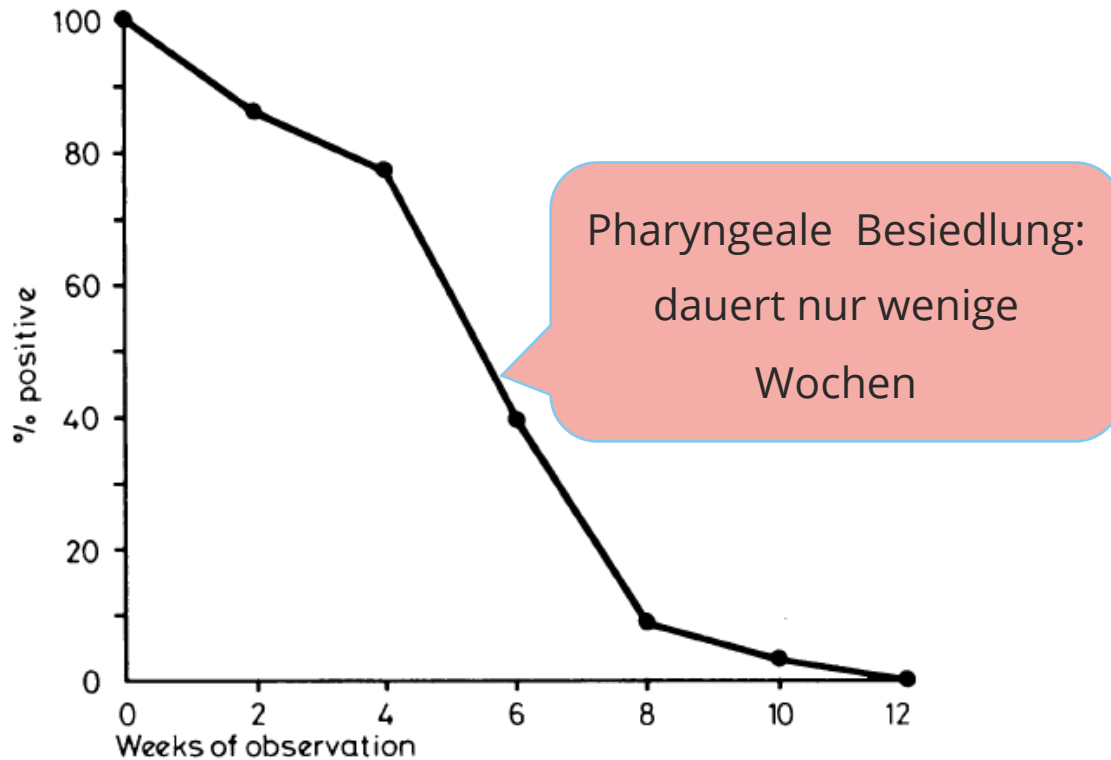
## 12 Männer mit Rachenripper (Gonorrhoe) in zwei Gruppen:

- **6 Männer: antibiotische Standardtherapie** (Ceftriaxon i.m. plus Azithromylin als Tablette (1 Tag Therapie)
- **6 Männer: Gurgeln über 14 Tage** mindestens zweimal täglich mit Listerin Zero (ohne Alkohol) für mindestens 15 Sekunden und anschließend **Rachen benetzen** mit einem Spray desselben Mundwassers benetzen.

**Untersuchung:** Rachenabstrich und PCR 14 Tage als auch 28 Tage nach Start.

**Ergebnis:** Studie vorzeitig abgebrochen, da Mundspülung nicht wirksam. In der Antibiotikum-Gruppe war die Gonorrhoe bei allen 6 Männern nach 14 Tagen nicht mehr nachweisbar, in der Mundwassergruppe nur bei einem.

# Natürlicher Verlauf: Gonorrhoe im Rachen wäre ohne Therapie nach wenigen Wochen weg



Proportion of 17 untreated patients with throat cultures positive for *N gonorrhoeae* during period of observation after initial positive culture.

- 50% Ausheilung nach 5 Wochen
- Dauer maximal 8-12 Wochen
- eher harmlose Besiedlung als behandlungsbedürftige Krankheit?
- Therapie eher zum Schutz der Partner als zum eigenen Nutzen?

# Soll man symptomlosen Klient\*innen auf Gonorrhoe im Rachen untersuchen (Abstrich)?

... ja, klar

... mir doch  
egal

... besser  
nicht

# Antibiotikum-Prophylaxe

## Welches Antibiotikum: Doxycyclin oder Azithromycin?

Studien zur STI-PEP/PREP: alle mit **Doxycyclin**

- **Breite therapeutische Wirkung:** z.B. bei Chlamydien- und Gonokokken-Infektionen (Cave: Resistenzen), Syphilis (bei Penicillinallergie), Mykoplasmen- und Ureaplasmen-Infektionen, Listerien, Lyme-Borreliose
- **Dauertherapie:** Akne vulgaris
- **Prävention:** Malariaprophylaxe (Wochen- oder Monatelang)

„Wilde STI-PrEP“: auch **Azithromycin**

# STI-PrEP oder STI-PEP?

## Behandlung Chlamydien

7 -10 Tage  
200 mg

## STI-PrEP

Täglich eine Tablette  
monatlang  
100 mg / Tag



### Preis

- 34 Cent (100mg) bzw.
- 69 Cent (200mg) pro Tablette

## STI-PEP

Innerhalb 24 (bis max. 72 h) nach dem Sex  
Maximal 3x/Woche  
200 mg pro Ereignis



Gibt ihr Gesundheitsamt als Partnertherapie Doxycyclin an  
Partner\*innen von Patient\*innen mit Chlamydieninfektion ab.  
(Doxycyclin ist die Standardtherapie gegen Chlamydien).

... ja, klar,  
machen wir

... mir doch  
egal

... nicht  
ohne  
Diagnostik  
bei den  
Partner\*in  
nen

# Die Jahresdosis an Doxycyclin

## STI-PrEP

Täglich eine Tablette  
monatelang  
100 mg / Tag

## STI-PEP

Innerhalb 24 (bis max. 72 h) nach dem Sex  
Maximal 3x/Woche (bis 7x/Woche)  
200 mg pro Ereignis

Eine Jahresdosis



10 x Sex



50 x Sex  
bzw.  
1/Woche  
Sex

# Doxy: Nebenwirkungen und Tipps



**Magen-Darm-Beschwerden** (Übelkeit, Erbrechen)

Einnahme mit Mahlzeit (Frühstück) kann Beschwerden vermindern

Aber keine Milch oder Milchprodukte dazu einnehmen

Schleimhaut der **Speiseröhre** wird angegriffen

Mit reichlich Flüssigkeit nachspülen

Nicht im Liegen einnehmen, nicht wieder hinlegen

Photosensibilisierung (schneller Sonnenbrand!) 

Sonneneinstrahlung meiden

Sonnenschutzmittel einsetzen

Schwangerschaft und Kinder: Zahnverfärbungen/Zahl-Schmelzdefekte bei Föten **>4 Schwangerschaftsmonat** und bei Kindern unter 8 Jahren

Frauen: Verhütung und Schwangerschaftstests

# Doxy: Nebenwirkungen auf das Mikrobiom

## Mikrobiom

1. Gesamtheit aller Bakterien und Pilze, die den Menschen besiedeln.
2. Im Darm, auf der Haut, auf den Schleimhäuten
3. Zahl der Bakterien im und auf dem Körper (39 Billionen) ist höher als die Zahl der Körperzellen (30 Billionen)
4. Für Stoffwechselprozesse, z.B. Herstellung von Vitaminen (B1, B2, B6, B12, K) wichtig
5. Verdrängung von Krankheitserregern
6. Beeinflusst das Immunsystem

# Mikrobiom hat vielleicht (!) Auswirkungen auf viele Erkrankungen

Stoffwechsel:  
Metabolisches Syndrom

???

Alzheimer?

Ärzteblatt  
13. März 2023

Oder wird die  
Bedeutung  
überschätzt?

Gefühle,  
Wohlbefinden ?

Depression ?

Darmkrebs

Adipositas /  
Gewicht

Medizin

**Gesunde Darmflora wichtige Säule der  
Parkinsonprävention**

???

Autismus?

Anorexie?

Montag, 13. März 2023

???

Darmentzündung

Bauchspeicheldrüsen-  
Insuffizienz

???

Gelenkentzündungen

???

Verdrängung „guter“ Bakterien (z.B. in der  
Scheide)

# Resistenzen: nicht nur gegen Gonorrhoe Shigellenruhr als Beispiel

## Viel Antibiotika- viele Resistenzen?

Europäische Gesundheitsbehörde meldet für 2020-2022 insgesamt 146 Fälle von **multiresistenten Shigellen bei MSM** in UK, Deutschland, Österreich, Frankreich, Belgien, Italien, Norwegen, Dänemark, Irland und Spanien

**Übertragung:** sexuell über anal-oral z.B. Rimming, Fisten, Sex-Toys oder asexuell über Nahrung (frische Minze, Koriander, Basilikum) oder Trinkwasser (Reisediarrhoe)

**Inkubationszeit:** 1-3 Tage

**Verlauf:** Erkrankung bei Immunkompetenten mild. Durchfall wässrig, Fieber, Bauchkrämpfe, bei schwerem Verlauf blutiger Durchfall. Dauer der Erkrankung 5-7 Tage. Ausscheidung von Bakterien 4-6 Wochen.

**Therapie:** Meist keine Antibiotika erforderlich, eher bei Immungeschwächten bzw. schwerem Verlauf. Antibiotika auch zur Bekämpfung von Ausbrüchen (Reduktion von Infektiosität)

**MDR (multidrug) oder XDR (extensively drug resistant):** Azithromycin, 3.-Generation-Cephalosporine, Fluorchinolone (z.B. Cipro-, Levo- und Moxifloxacin)

Februar 2022: Multiresistente  
Shigellen bei MSM in der EU und UK



Diese Antibiotika werden bei STI  
eingesetzt

# Doxycyclin und andere Medikamente

Wechselwirkungen: Eher unproblematisch

- Konzentration Doxycyclin im Blut ggf. verringert (gleiche Abbauwege) bei **Rifampicin**, einigen **Barbituraten** und antikonvulsiv wirkenden Pharmaka wie **Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon**.
- Wirkung oraler **Antidiabetika, Antikoagulantien vom Dicumarol-Typ und Ciclosporin A** kann verstärkt werden.
- Vorangegangene Behandlung von Akne mit **Isotretinoin** kann das Risiko von Pseudotumor cerebri erhöhen.
- **Wirkung hormoneller Kontrazeption:** ggf. eingeschränkt - es sollten nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.
- Affinität zu **Calcium, Magnesium, Aluminium** und **Eisen**. Bei gleichzeitiger Gabe mit **mineralischen Antazida** und eisenhaltigen Präparaten können schwer lösliche Chelate entstehen (Bioverfügbarkeit von Doxycyclin reduziert). **Zwischen den Einnahmen sollten > 2-3 Stunden liegen.**

Epilepsie

Diabetes mellitus

Blutverdünner

Akne-Therapie

Schwangerschafts-  
verhütung

Mineralien und  
Magen-Medikamente

# Erste Studien zu STI-PrEP/PEP

Studie / Autor/in	Design	n	Intervention / Einnahmeschema	Studienpopulation	Dauer	Ergebnisse
Bolan (2015)	Open-Label RCT (Interventionsstudie)	30	<b>STI-PrEP</b> täglich Doxy 100 mg	MSM mit HIV-Infektion mit mind. 2 Syphilis-Diagnosen seit HIV-Diagnose	48 Wochen	Auftreten von STI an jeglicher Stelle reduziert. <b>Schutzeffekt &gt;70%</b> (OR 0,27).
Molina (2018) ANRS IPERGAY Doxy PEP Studie	Open-label RCT (Interventionsstudie)	232	<b>STI-PEP</b> Doxy 200 mg als Einzeldosis innerhalb von 24-72 h nach dem Sex. Maximal 3/Woche	HIV-negative MSM und transgender Frauen, die HIV-PrEP einnehmen	8,7 Monate (Median follow up)	Auftreten erster STI niedriger (ca. halb so groß) in PrEP-Gruppe (OR 0,53). Keine Wirkung gegen NG. Ca. <b>70% Schutz gegen Chlamydien und Syphilis.</b> 71% der STI (27/102) waren asymptomatisch, PEP-TN nahmen im Median 680 mg Doxy/Monat ein.



# Molina: der Forscher für den Bedarf

Jean-Michel Molina

- **2015** HIV-PrEP bei Bedarf (Ipergay-Studie)
- **2018** STI-PEP (erste Ergebnisse)
- **2023** STI-PEP wirkt

„STI-PEP“ entspricht einer „STI-PrEP bei Bedarf“



# Laufende Studien STI-PrEP/PEP (Doxycyclin)

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulation	Dauer Ende	Zielpunkte und Ergebnisse
<b>DuDHS</b> Dual Daily HIV Syphilis, Kanada Seit 2021 als <b>DISCO</b> -Studie weiter	Open-Label RCT	<b>PrEP</b> täglich 100mg  <b>PEP (ab 2021)</b> 200mg bis 24h	<b>51 MSM und 1 TG-Frau</b> mit <b>HIV-PrEP</b> und Syphilis-Diagnose in den letzten 3 Jahren Folgestudie ab 2021: <b>n=500</b>	6 / 12 Mo  2023 / 2024?	GO, CT und Syphilis-Infektionen
<b>DaDHS</b> Daily Doxy HIV+ Syphilis, Kanada	RCT mit Placebo	<b>PrEP</b> täglich 100mg	<b>52 MSM</b> mit HIV- Infektion und Syphilis in den letzten 3 Jahren	12 Mo  12/2021	Adhärenz, Nebenwirkungen, <b>Tetrazyklin-Resistenz in kommensaler Flora (Staphylokokken, Streptokokken)</b> sowie bei Syphilis, Gonorrhoe und Chlamydien, Syphilis-, GO und CT-Neudiagnosen
<b>Syphilaxis</b> Australien	Beobachtungs- studie: vorher- nachher-Vergl.	<b>PrEP</b> täglich 100mg	<b>125 MSM</b> mit Syphilis- Anamnese	12 Mo  12/2021	Adhärenz, GO, CT und Syphilis-Neudiagnosen, Antibiotikaresistenz. Änderung der sex. Aktivität
<b>ANRS DOXYVAC</b> Frankreich	RCT Doxy-PEP und Meningokok- ken-Vakzine	<b>PEP</b> 200mg bis 24h	<b>502 MSM</b> , aus der ANRS Prevenir HIV-PrEP Studie	18 Mo  10/2020	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), rektales und orales Mikrobiom (Substudie) mit Resistenz
<b>Doxy PEP Studie</b> USA (SF, Seattle)	Open-label RCT (2:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 72h	<b>174 MSM/TGW mit HIV</b> und <b>327 HIV neg</b> <b>MSM/TGW</b>	12 Mo  03/2024	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), <b>Kommensale Flora (z.B. S. aureus in der Nase) und Darmmikrobiom Resistenztestung</b>
<b>dPEP-KE</b> Kenia	Open-label RCT (1:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 24h	<b>449 Kenianische Frauen</b> , die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo  09/2021	GO, CT und Syphilis-Inzidenz 12 Monate nach Aufnahme in die Studie, Änderung der sex. Aktivität



# DUDHS (PrEP) und DISCO-Studie (PrEP/PEP)

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulation	Dauer Ende	Zielpunkte und Ergebnisse
<b>DuDHS</b> Dual Daily HIV Syphilis, Kanada Seit 2021 als <b>DISCO</b> -Studie weiter	Open-Label RCT	<b>PrEP</b> täglich 100mg  <b>PEP (ab 2021)</b> 200mg bis 24h	<b>51 MSM und 1 TG-Frau</b> mit HIV-PrEP und Syphilis-Diagnose in den letzten 3 Jahren Folgestudie ab 2021: <b>n=500</b>	6 / 12 Mo  2023 / 2024?	<p>2021 (CROI): <b>80% Schutz für alle STI</b></p> <p>Fallzahl zu niedrig für Signifikanz für einzelne STI. Studie geht größer incl. PEP-ARM und Standard-of-Care-Arm weiter</p> <p>DISCO = Doxycycline as an Intervention for STI Chemo-Prophylaxis</p>
<b>DaDHS</b> Daily Doxy HIV+ Syphilis, Kanada	RCT mit Placebo	<b>PrEP</b> täglich 100mg	<b>52 MSM</b> mit HIV-Infektion und Syphilis in den letzten 3 Jahren	12 Mo  12/2021	Adhärenz, Nebenwirkungen, <b>Tetrazyklin-Resistenz in kommensaler Flora (Staphylokokken, Streptokokken)</b> sowie bei Syphilis, Gonorrhoe und Chlamydien, Syphilis-, GO und CT-Neudiagnosen
<b>Syphilaxis</b> Australien	Beobachtungsstudie: vorher-nachher-Vergl.	<b>PrEP</b> täglich 100mg	<b>125 MSM</b> mit Syphilis-Anamnese	12 Mo  12/2021	Adhärenz, GO, CT und Syphilis-Neudiagnosen, Antibiotikaresistenz. Änderung der sex. Aktivität
<b>ANRS DOXYVAC</b> Frankreich	RCT Doxy-PEP und Meningokokken-Vakzine	<b>PEP</b> 200mg bis 24h	<b>502 MSM</b> , aus der ANRS Prevenir HIV-PrEP Studie	18 Mo  10/2020	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), rektales und orales Mikrobiom (Substudie) mit Resistenz
<b>Doxy PEP Studie</b> USA (SF, Seattle)	Open-label RCT (2:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 72h	<b>174 MSM/TGW</b> mit HIV und <b>327 HIV neg MSM/TGW</b>	12 Mo  03/2024	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), <b>Kommensale Flora (z.B. S. aureus in der Nase) und Darmmikrobiom Resistenztestung</b>
<b>dPEP-KE</b> Kenia	Open-label RCT (1:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 24h	<b>449 Kenianische Frauen</b> , die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo  09/2021	GO, CT und Syphilis-Inzidenz 12 Monate nach Aufnahme in die Studie, Änderung der sex. Aktivität

# Doxy-PEP-Studie (USA)

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulati	
DuDHS Dual Daily HIV Syphilis, Kanada	Open-Label RCT	PrEP täglich 100mg	51 MSM und mit HIV-PrEP Syphilis-Diagnose in letzten 3 Jahren gestudiert 500	
			MSM mit HIV- infektion und Syphilis in letzten 3 Jahren	
			5 MSM mit Syphilis- anamnese	
ANRS DOXYVAC Frankreich	RCT Doxy-PEP und Meningokokken-Vakzine	PEP 200mg bis 24h	502 MSM, aus der ANRS Prevenir HIV-PrEP Studie	
Doxy PEP Studie USA (SF, Seattle)	Open-label RCT (2:1)	PEP 200mg bis 72h	174 MSM/TGW mit HIV und 327 HIV neg MSM/TGW	12 Mo 03/2024
dPEP-KE Kenia	Open-label RCT (1:1)	PEP 200mg bis 24h	449 Kenianische Frauen, die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo 09/2021

Möglicher Grund für geringeren Schutz gegen Gonorrhoe:

- Vorbestehende Resistenz?
- Während PEP entwickelte Resistenz?

Schutzeffekt bei HIV-Negativen

**88% Chlamydien**  
**87% Syphilis**  
**55% Gonokokken**

Schutzeffekt bei HIV-Positiven

**77% Chlamydien**  
**74% Syphilis**  
**57% Gonokokken**

Etwas mehr Resistenzen in der PEP Gruppe (n.s.). Bisher KEIN signifikanter Anstieg von Resistenzen in PEP-Gruppe. Allerdings kleine Fallzahl (56 Proben von 17 Personen).

Kurzer Beobachtungszeitraum von 12 Monaten, daher weitere Beobachtung erforderlich.

Studie untersucht auch Auswirkung auf Staphylokokkus aureus (nimmt ab) und MRSA (nimmt zu?) und kommensale Bakterien

Studie Ende Mai 2022 abgebrochen. Ergebnis auf CROI 2023. Doxy wirksam und gut verträglich.

**65% Schutz für alle STI in jeder 3-Monats-Periode**

# Doxy-PEP-Studie (USA)

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulation	Dauer Ende	Zielpunkte und Ergebnisse
DuDHS Dual Daily HIV	Open-Label RCT	PrEP täglich 100mg	51 MSM und 1 TG-Frau mit HIV-PrEP und	6 / 12 Mo  2023 / 2024?	GO, CT und Syphilis-Infektionen
<p>Studie beruht auf Kalkulation Fokussierung auf Personen, die in den letzten 12 Monaten eine STI hatten. Spart Antibiotika im Vergleich zur Strategie, allen MSM und Transgender-Frauen die PEP anzubieten.</p>					
Syphilaxis Australien	Beobachtungs- studie: vorher- nachher-Vergl.	PrEP täglich 100mg	125 MSM mit Syphilis- Anamnese	12 Mo  12/2021	Adhärenz, Nebenwirkungen, <b>Tetrazyklin-Resistenz in kommensaler Flora (Staphylokokken, Streptokokken)</b> sowie bei Syphilis, Gonorrhoe und Chlamydien, Syphilis-, GO und CT-Neudiagnosen
<p>Das war die Rekrutierungsstrategie der DOXY-PEP Studie</p>					
<b>Doxy PEP Studie USA (SF, Seattle)</b>	Open-label RCT (2:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 72h	<b>174 MSM/TGW mit HIV</b> und <b>327 HIV neg</b> <b>MSM/TGW</b>	12 Mo 03/2024	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), <b>Kommensale Flora (z.B. S. aureus in der Nase) und Darmmikrobiom Resistenztestung</b>
dPEP-KE Kenia	Open-label RCT (1:1)	PEP 200mg bis 24h	449 Kenianische Frauen, die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo 09/2021	GO, CT und Syphilis-Inzidenz 12 Monate nach Aufnahme in die Studie, Änderung der sex. Aktivität

# dPEP-Studie: Frauen in Kenia

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulation	Dauer Ende	Zielpunkte und Ergebnisse
DuDHS Dual Daily HIV Syphilis, Kanada	Open-Label RCT	PrEP täglich 100mg	51 MSM und 1 TG-Frau mit HIV-PrEP und Syphilis-Diagnose in den letzten 12 Monaten (n=500)	6 / 12 Mo	GO, CT und Syphilis-Infektionen
DuDHS Dual Daily HIV Syphilis, Kenia	Open-Label RCT	PrEP täglich 100mg	2 MSM und 1 TG-Frau mit HIV-PrEP und Syphilis-Diagnose in den letzten 12 Monaten (n=500)	6 / 12 Mo	GO, CT und Syphilis-Infektionen
Syphilaxis Australien	Beobachtungsstudie: vorher-nachher-Vergl.	PrEP täglich 100mg	125 MSM mit Syphilis-Anamnese	12 Mo	Adhärenz, GO, CT und Syphilis-Neudiagnosen, Antibiotikaresistenz.
ANRS DOXYVAC Frankreich	RCT Doxy-PEP und Meningokokken-Vakzination	PEP	502 MSM, aus der ANRS	18 Mo	Gonokokken in dieser Studie viel häufiger (zu 100%) als in der Doxy-PEP-MSM-Studie (USA) bereits resistent gegen Doxycyclin
Doxy PEP Studie USA (SF, Seattle)	Open-label RCT (2:1)	200mg bis 72h	und 327 HIV neg MSM/TGW	12 Mo	molekular), Keimbahnflora (z.B. S. aureus in der Nase) und Darmmikrobiom; Resistenztestung
dPEP-KE Kenia	Open-label RCT (1:1)	PEP 200mg bis 24h	449 Kenianische Frauen, die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo 09/2021	CROI 2023: <b>Kein Schutzeffekt bei cis-Frauen</b>

Alter 24 (median)  
60% mit hormoneller Kontrazeption  
37% Sexwork (transactional sex)  
80 Frauen wurden **schwanger** (dann PEP-Pause)

4 Frauen berichteten **„social harm“** infolge PEP-Gebrauchs

**Doxy-Konzentrationen** gemessen in Blut und vaginal- und rektalem sowie Gebärmutterhals-Gewebe waren ausreichend, um Syphilisbakterien und Chlamydien für 3-4 Tage zu hemmen – Gonokokken allerdings nur für 2 Tage

**Adhärenz nicht optimal** nach Selbstauskunft hoch, aber „imperfect“

**100% resistent**  
Gonokokken in dieser Studie viel häufiger (zu 100%) als in der Doxy-PEP-MSM-Studie (USA) bereits resistent gegen Doxycyclin

CROI 2023:  
**Kein Schutzeffekt bei cis-Frauen**

# DOXYVAC, Frankreich: Doxy+Impfung

Studie	Design	PrEP / PEP	Studienpopulation	Dauer Ende	Zielpunkte und Ergebnisse
DuDHS Dual Daily HIV Syphilis, Kanada Seit 2021 als DISCO-Studie weiter					Syphilis-Infektionen
DaDHS Daily Doxy HIV+ Syphilis, Kanada					Wirkungen, Tetracyclin-Resistenz in kommensaler (Kokken, Streptokokken) sowie bei Syphilis, Chlamydien, Syphilis-, GO und CT-Neudiagnosen
Syphilaxis Australien	Beobachtung- studie: vorher- nachher-Vergl.		Anamnese	12/2021	GO, CT und Syphilis-Neudiagnosen, Antibiotikaresistenz. Änderung der sex. Aktivität
<b>ANRS DOXYVAC</b> Frankreich	RCT Doxy-PEP und <b>Meningokok- ken-Vakzine</b>	<b>PEP</b> 200mg bis 24h (max 72 h)	<b>502 MSM</b> , aus der ANRS Prevenir HIV-PrEP Studie	18 Mo  10/2020	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), rektales und orales Mikrobiom (Substudie) mit Resistenz
<b>Doxy PEP Studie</b> USA (SF, Seattle)	Open-label RCT (2:1)	PEP 200mg bis 72h	174 MSM/TGW mit HIV und 327 HIV neg MSM/TGW	12 Mo 03/2024	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), <b>Kommensale Flora (z.B. S. aureus in der Nase) und Darmmikrobiom Resistenztestung</b>
<b>dPEP-KE</b> Kenia	Open-label RCT (1:1)	PEP 200mg bis 24h	449 Kenianische Frauen, die HIV-PrEP einnehmen	12 Mo 09/2021	GO, CT und Syphilis-Inzidenz 12 Monate nach Aufnahme in die Studie, Änderung der sex. Aktivität

**Impfung?  
Gegen Meningokokken?  
Hirnhautentzündung?  
Warum denn das?**



# Ein Ausflug nach Neuseeland

## Meningitis-Impfstoff senkt Gonorrhoe-Risiko?

Neisseria meningitidis und Neisseria gonorrhoea (NG) sind verwandt (Erbgut zu 80-90% identisch).

Impfkampagne gegen Neisseria meningitidis, an der zwischen 2004 und 2006 mehr als eine Million Jugendliche in Neuseeland teilnahmen, hat einige Jahre später zu einem **Rückgang der Infektionen mit Neisseria gonorrhoeae um ein Drittel** geführt.

Die retrospektive Case-Control-Studie aus Neuseeland muss noch durch große Interventionsstudien bestätigt werden

### Juli 2017

Meningokokken-Impfstoff senkt Gonorrhoe-Risiko um 31%

### Laufende Interventions-Studien

Phase 2 und eine Phase 3 - Studie mit **Bexsero®** (4CMenB), seit 2013 in EU zugelassen, zur Wirksamkeit gegen NG.

2 Dosen, Impfschema 0-2 oder 0-3.

Derzeit in den USA (Phase 2), Thailand (Phase 2) sowie Frankreich und Australien (Phase 3)

Ergebnisse 2022 - 2025 zu erwarten

1. Petousis-Harris H. et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. Lancet published online am 10. Juli 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31449-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31449-6)
2. Clinical Trials Bexsero Phase 2: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350138>
3. Clinical Trials Bexsero Phase 3: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04415424>



# DOXYVAC, Frankreich: Doxy+Impfung

## 4 Arme

- Doxycyclin
- Impfung
- Doxy + Impfung
- nichts

## Hohe STI-Raten vor der Studie

68% hatten Gonorrhoe, 50% Chlamydien und 20% eine Syphilis im letzten Jahr vor der Studie

## Resistenzen

Hinweise (nicht signifikant), dass Resistenzen gegen GO und MRSA im Laufe der Studie ansteigen

## Schutzeffekt PEP

**89% Chlamydien**  
**79% Syphilis**  
**51% Gonokokken**  
 (wirkt bei GO rektal und urethral, nicht aber pharyngeal)

## Schutzeffekt Impfung

Menigokokken-Vakzine Bexsero (Men B 4CMenB)  
**51% Gonokokken**  
 Schutzeffekt scheint mit der Zeit (Monate) nachzulassen (33%)  
 Wirkt gut im Rachen.

## Studie abgebrochen

nach Präsentation der Doxy-PEP-Studie im August 2022. Weiterführung wäre unethisch. Allen TN wird nun Doxy angeboten (open label), nicht aber die Vakzine (da noch kaum Daten)

<b>ANRS DOXYVAC</b> Frankreich	RCT Doxy-PEP und Meningokokken-Vakzine	<b>PEP</b> 200mg bis 24h (max 72 h)	<b>502 MSM</b> , aus der ANRS Prevenir HIV-PrEP Studie	18 Mo 10/2020	GO, CT und Syphilis-Infektionen, Resistenztestung (Kultur und molekular), rektales und orales Mikrobiom (Substudie) mit Resistenz
<b>Doxy PEP Studie</b> USA (SF, Seattle)	Open-label CT (2:1)	<b>PEP</b> 200mg bis 72h	174 MSM und 327 H... MSM/TG...		
			449 Kenia... die HIV-Pr...		

## Impfung

2 Impfungen: sofort und nach 2 Monaten

## Doxycyclin-Gebrauch

- Einnahme zu 83% nach dem Sex
- Zeit zwischen Sex und Einnahme mit im Durchschnitt 27 Stunden relativ lang
- 7% hatten Nebenwirkungen (Magen-Darm: Übelkeit, Magenschmerzen)

## Impft ihr Gesundheitsamt auch gegen Meningitis?

... ja, klar,  
machen wir

... weiß nicht

... nein

Sollte ihr Gesundheitsamt die Meningitisimpfung auch gegen  
Gonokokken anbieten?

... ja, klar

... weiß nicht

... nein

# Ist die Verordnung von Doxy in der Prävention off-Label?

## Doxycyclin ist nicht für die Prävention zugelassen

Die Verordnung erfolgt

- Bei der STI-PEP nicht off-Label, da Einordnung als „sehr frühe Therapie“ möglich (Therapie, noch bevor diagnostischer Nachweis möglich ist)
- Bei der STI-PrEP klar off-Label

### Off Label Verordnung

Bei **Schäden** haftet nicht die Herstellerfirma, sondern die verordnende Arztpraxis

Ist die Dauereinnahme nicht zu viel des Guten?

# Take Home

## Die Doxy-PEP ist schon da

### Schutzeffekte

- Verhindert ca. 4 von 5 Chlamydien- oder Syphilis-Infektionen
- Verhindert ca. ein Drittel bis die Hälfte der Gonokokken-Infektionen

STI-PEP: Über negative Auswirkungen (Resistenzen, Langzeit-Nebenwirkungen auf das Mikrobiom) erfahren wir später mehr....

Über die **STI-PrEP** erfahren wir auch später mehr...  
Ist die Dauereinnahme nicht zu viel des Guten?

Nochmal die Eingangsfrage: Die Uni Essen verordnet das  
Antibiotikum Doxycyclin in der STI-Prävention.

Das ist...

... ein guter  
Entschluss

... mir doch  
egal

... ziemlich  
schräg

# Sollten die Gesundheitsämter in NRW die Beratung zur Doxy- PEP anbieten?

Ja,  
unbedingt

weiß  
nicht

Nein

# Sollten die Gesundheitsämter in NRW die Doxy-PEP verordnen?

Ja,  
unbedingt

weiß  
nicht

Um  
Himmels-  
willen  
nein!