

Överanvänd inte doxycyklin som profylax mot STI

ANTALET KOMPLICERADE INFEKTIONER SKULLE INTE MINSKA

Doxycyklin som post-exponeringsprofylax (doxy-PEP) har de senaste åren fått allt större internationell uppmärksamhet som ett sätt att minska förekomsten av sexuellt överförda bakteriella infektioner (sexually transmitted infections, STI) hos grupper där den är hög, men det finns en del tveksamheter kring strategin.

Doxy-PEP innebär intag av doxycyklin 200 mg inom 72 h efter sex med okänd partner som post-exponeringsprofylax (PEP) mot STI. En randomiserad studie publicerad i *New England Journal of Medicine* 2023 [1] visade minskad förekomst av syfilis, klamydia och gonorré bland amerikanska sexuellt aktiva män som har sex med män (MSM) och transpersoner. Den studerade kohorten bestod av personer som tog pre-exponeringsprofylax (PrEP) mot hiv eller var hiv-positiva, med historik av sex utan kondom samt minst en bakteriell STI det senaste året. En fransk PrEP-studie på MSM visade i en substudie effekt av doxy-PEP mot syfilis och klamydia, men däremot inte mot gonorré [2]. När doxy-PEP testades på en kohort av heterosexuella kvinnor i Kenya som tog PrEP sågs inte samma effekt, men följsam-



Finn Filén, överläkare, infektions- sjukdomar

och dermatoveneroologi, Venhälsan, infektionskliniken, Södersjukhuset
 ● finn.filén@regionstockholm.se



Jaran Eriksen, docent, specialist-

läkare infektionssjukdomar och klinisk farmakologi, Venhälsan, infektionskliniken, Södersjukhuset



Catharina Missailidis, med dr, överläkare,

infektionssjukdomar, medicinskt ledningsansvarig läkare, Venhälsan, infektionskliniken, Södersjukhuset

heten till studieprotokollet var tveksam [3]. Obesvarade frågor finns kring effekter av intermittent användning av doxycyklin på mikrobiomet, risker för utveckling av antibiotikaresistens och förlust av temporär/partiell immunitet mot klamydia, vilket kan ha betydelse för risken för reinfektion [4]. Bland andra genitala patogener finns *Mycoplasma genitalium*, som är den bakteriella STI som är svårast att behandla, och där doxycyklin kan vara av värde i vissa fall, kombinerat med andra antibiotika [5]. Doxycyklin är också ett alternativ för behandling av medicillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) [6].

Den logiska målgruppen för doxy-PEP i Sverige vore MSM och transpersoner som tar PrEP, eller som är hiv-positiva och har ett sexliv med svårigheter att använda kondom, och med historik av tidigare STI. Venhälsan på Södersjukhuset har sedan

2018 påbörjat behandling av 2 500 hiv-negativa personer (>99 procent MSM och transpersoner) med PrEP i form av emtricitabin/tenofoviridisoproxil, antingen för dagligt intag eller som intermittent profylax i samband med risksituationer. Denna profylax kombineras alltid med råd om säkrare sex och kondomanvändning. Ett villkor för receptförnyelse är provtagning var 3:e månad, vilket innefattar serologier för hiv och syfilis samt screening för klamydia och gonorré. I opublicerade data från Venhälsan ses en hög STI-förekomst: 74 bakteriella STI/100 PrEP-år. Venhälsans patienter har ofta vänner och kontakter utomlands och är även via gaymedier välinformerade om nyheter kring förebyggande åtgärder mot STI. Den amerikanska smittskyddsmyndigheten CDC föreslår att doxy-PEP kan övervägas till patienter med hög risk för STI, till exempel personer som tar PrEP, men slutgiltiga rekommendationer har ännu inte publicerats [7]. European AIDS Clinical Society (EACS) föreslår i riktlinjer från 2023 att det kan användas från

fall till fall [8]. Även den europeiska smittskyddsmyndigheten ECDC föreslår att doxy-PEP kan övervägas för högriskpopulationer, givet att antimikrobiell resistens monitoreras individuellt och på populationsnivå [9]. På Venhälsan tillfrågas vi sedan 2023 ofta om doxy-PEP, men vi har hittills haft en avvaktande hållning.

»På Venhälsan tillfrågas vi sedan 2023 ofta om doxy-PEP, men vi har hittills haft en avvaktande hållning.«

Intresset föranleddes av en oro över ökande STI-förekomst globalt [10], samt att man upplever att eventuella negativa effekter varken gör från eller till. Andra argument är att tetracykliner redan i årtionden har använts i mycket långvariga kurer för aknebehandling [11], att tetracykliner även används som ett alternativ till meflokin och atovakvon/proguanil som malariaprofylax [12] och att kontrollerad förskrivning av doxycyklin är att föredra framför redan förekommande oreglerad användning [13, 14] av antibiotika.

Att ordinera doxy-PEP skulle innebära ett stort avsteg från de principer som råder i Sverige kring rationell antibiotikainvändning. Antibiotikaprofylax ges i Sverige exempelvis inför stor kirurgi eller i samband med immunosuppression på grund av cancerbehandling, där konsekvenserna av påföljande infektion innebär långvarigt lidande eller död. Däremot ges antibiotika till exempel inte längre rutinmässigt inför tandgrepp, och profylax efter fästingbett rekommenderas inte i Sverige.

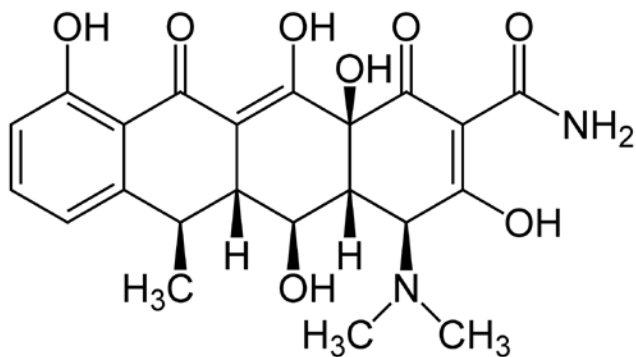
Rimligt ordinera doxy-PEP rutinmässigt?

Frågan är om konsekvenserna av sexuellt överförda infektionerna motiverar effekterna av att använda doxycyklin profylaktiskt vid behov.

HUVUDBUDSKAP

- Profylax mot STI med doxycyklin (doxy-PEP) för personer med hög risk för STI diskuteras internationellt.
- Doxy-PEP skulle troligen ha begränsad effekt mot gonorré på grund av resistens mot tetracykliner.
- Doxy-PEP kan minska förekomsten av klamydia och syfilis, men skulle inte minska antalet komplicerade infektioner.
- Det saknas tillräckliga studier av effekterna av intermittenta antibiotika på mikrobiomet eller av antibiotikaresistens i stort.

Foto: Wikimedia Commons



Att ge Doxy-PEP till högriskpopulationer, något som flera utländska smittskyddsmyndigheter är positiva till, skulle innebära ett stort avsteg från de principer som råder kring rationell antibiotikaanvändning, enligt författarna.

En komplicerad klamydiainfektion kan ge skador som försvårar senare graviditet hos kvinnor [15]. Hos Venhälsans målgrupp (MSM och transpersoner) ses sällan komplicerade klamydiainfektioner i form av exempelvis epididymit. Det är ovanligt att något annat än standardbehandling i form av en veckas doxycyklin 200 mg dagligen krävs. Klamydiaproktit orsakas ibland av *Chlamydia trachomatis* serovar L1-L3 (lymphogranuloma venereum), vilket behandlas med doxycyklin där behandlingen förlängs till 3 veckor. Under 2023 diagnostiserades lymphogranuloma venereum hos 15 patienter på Venhälsan, varav alla botades utan komplikationer.

Vad gäller gonorré så skulle doxy-PEP sannolikt ha en mycket begränsad effekt på grund av hög förekomst av tetracyklinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* [16]. Komplicerade infektioner i form av lokala abscesser eller hematogen spridning till leder och andra organ ses sällan bland våra patienter.

Avseende syfilis bör man överväga vad den tydliga vinsten blir med doxy-PEP. Infektionen kan vara mycket allvarlig för gravida kvinnor och leda till intrauterin fosterdöd eller neonatal infektion med svåra konsekvenser. Andra exempel på komplicerade infektioner är då långvariga odiagnostiserade och obehandlade symptom från centrala nervsystemet orsakar permanenta skador. Däremot är syfilis en mycket enkel infektion att behandla för personer som direkt testar sig när de får symptom, till exempel av ett genitalt sår (primärsyfilis) eller ett nytillkommet hudutslag (sekundärsyfilis). Det är lika enkelt att bota helt hos symptomfria personer (tidig latent syfilis). Infektioner med kortare duration än 1 år behandlas med injektion av långverkande penicillin vid ett tillfälle, alternativt doxycyklin 200 mg dagligen i 14 dagar. Neurosyfilis som uppträder parallellt med primär- eller sekundärstadiet av syfilis behandlas enligt svenska och internationella riktlinjer inledningsvis med intravenöst penicillin under 10-14 dagar, följt av veckovisa injektioner långverkande penicillin [17]. Under åren 2016-2023 har

vi på Venhälsan behandlat eller assisterat i uppföljningen av totalt 21 patienter med neurosyfilis. Av dessa hade enstaka kunnat vara aktuella för doxy-PEP, men majoriteten hade inte testat sig på flera år före insjuknandet eller aldrig testat sig tidigare. Enligt vår erfarenhet är det en minoritet av våra patienter som har komplicerad syfilis och behöver annat än standardbehandling.

Om doxy-PEP började förskrivas från Venhälsan skulle möjligen det totala antalet syfilisdiagnoser minska bland våra patienter, men i princip alla dessa vore

»Enligt vår erfarenhet är det en minoritet av våra patienter som har komplicerad syfilis och behöver annat än standardbehandling.«

infektioner som ändå skulle ha behandlats mycket tidigt, utan långvariga konsekvenser. Det fåtal som diagnostiseras med komplicerad syfilis skulle inte dra nytta av interventionen eftersom dessa inte är personer som testar sig regelbundet. En praktisk svårighet som redan noterats på Venhälsan och nämns i litteraturen [4] är svårtolkad syfilisserologi till följd av egenbehandling med doxycyklin. En ytterligare praktisk utmaning vi noterat är avvikande klinisk presentation hos patient med gonorréuretrit på grund av partiell effekt av doxycyklin taget några dagar tidigare.

Oavsett hur framtida rekommendationer kommer att se ut behöver vi i Sverige vara medvetna om att doxycyklin är billigt och lättillgängligt, till exempel via utländska nätapotek, och kan köpas utan recept under utlandsemestrar. På mottagningar som diagnostiserar STI behöver vi vara lyhörda och i anamnesen efterfråga intermitterant antibiotikaanvändning.

Det är fullt förståeligt att våra patienter inte vill drabbas av »en släng av syfilis« eller klamydia. Med tanke på att vi i Sverige ändå diagnostiserar och botar dessa infektioner snabbt och kostnadsfritt för patienten kan man fråga sig om det verkligen är värt att ge upp principen om rationell användning av antibiotika.

Om doxycyklin skulle förskrivas profylaktiskt vid STI-mottagningar vore det svårare att till exempel i primärvården argumentera mot profylax mot andra slags infektioner, och kanske även mot egenbehandling av luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner och hudinfektioner. Hellre än att bidra till en utveckling med minskad kontroll över antibiotika och ökad antimikrobiell resistens förordar vi fortsätta ansträngningar med att göra testning för STI än mer lättillgänglig med snabba svar, och därefter behandling för alla som behöver det.

Sammanfattningsvis kan doxy-PEP säkerligen ha effekt mot flera bakteriella STI, men innan detta kan rekommenderas i Sverige behövs mer kunskap om vad intermitterant antibiotikaanvändning innebär för mikrobiomet och utveckling av resistensmutationer, såväl hos de bakterier man vill förhindra som hos andra bakterier. Doxy-PEP skulle ha mycket begränsad effekt mot de allvarligaste infektionerna. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Samtliga medförfattare har varit delaktiga i Svenska läkaresällskapets referensgrupp för antiviral terapi vid revision av »Hiv preexpositionsprofylax (PrEP) – Rekommendation om praktisk handläggning 2023« (sls.se).

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:24036

REFERENSER

1. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al; DoxyPEP Study Team. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1296-306.
2. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al; ANRS IPERGAY Study Group. 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.
3. Stewart J, Oware K, Donnell D, et al; dPEP Kenya Study Team. Doxycycline prophylaxis to prevent sexually transmitted infections in women. *N Engl J Med.* 2023;389(25):2331-40.
4. Kong FYS, Kenyon C, Unemo M. Important considerations regarding the widespread use of doxycycline chemoprophylaxis against sexually transmitted infections. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(7):1561-8.
5. Jensen JS, Unemo M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* Epub 24 mar 2024. doi: 10.1038/s41579-024-01023-3.
6. Brown NM, Goodman AL, Horner C, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlaa114.
7. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of doxycycline post-exposure prophylaxis for bacterial STI prevention. CDC-2023-0080. 27 sep 2023. <https://www.federalregister.gov/documents/2023/10/02/2023-21725/guidelines-for-the-use-of-doxycycline-post-exposure-prophylaxis-for-bacterial-sexually-transmitted>
8. Guidelines. Version 12.0. Brussels: European AIDS Clinical Society (EACS); 2013.
9. Márðh O, Plachouras D. Using doxycycline for prophylaxis of bacterial sexually transmitted infections: considerations for the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill.* 2023;28(46):2300621.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). STI cases on the rise across Europe [pressmeddelande]. 7 mar 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sti-cases-rise-across-europe>
11. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-73.e33.
12. Tan KR, Magill AJ, Parise ME, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(4):517-31.
13. Evers YJ, van Liere G, Dukers-Muijers N, et al. Use of doxycycline and other antibiotics to prevent STIs among men who have sex with men visiting sexual health clinics in the Netherlands. *Sex Transm Infect.* 2020;96(7):550-1.
14. Hornuss D, Mathé P, Usadel S, et al. Already current practice? A snapshot survey on doxycycline use for prevention of sexually transmitted infections in parts of the German MSM community. *Infection.* 2023;51(6):1831-4.
15. Price MJ, Ades AE, Soldan K, et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess.* 2016;20(22):1-250.
16. Unemo M, Cole MJ, Kodmon C, et al; European Gonococcal Tetracycline-Resistance Study Group. High tetracycline resistance percentages in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: is doxycycline post-exposure prophylaxis unlikely to reduce the incident gonorrhoea cases? *Lancet Reg Health Eur.* 2024;38:100871.
17. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):574-88.

SUMMARY

Do not overuse doxycycline as prophylaxis for uncomplicated sexually transmitted infections

STI prophylaxis using doxycycline is discussed internationally for persons at high risk of STIs (Doxy-PEP). Doxy-PEP would probably have limited effect on gonorrhoea due to resistance to tetracyclines. Doxy-PEP may reduce the incidence of chlamydia and syphilis, but would not reduce the number of complicated infections. Further studies are needed on the effects of intermittent antibiotic use on the microbiome or antibiotic resistance in general.