

# 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

Pialoux, Eric Cua, Constance Delaugerre, Catherine Capitant, Daniela Rojas-Castro, Julien Fonsart, Beatrice Bercot, Cecile Bebear, Laurent Cotte, Olivier Robineau, Francois Raffi, Pierre Charbonneau, Alexandre Aslan, Julie Chas, Laurence Niedbalski, Bruno Spire, Luis Sagaon-Teyssier, Diane Carette, Soizic Le Mestre, Veronique Dore, Laurence Meyer, for the ANRS IPERGAY Study Group\*

# Introducción

- La tasa de ITS en nuestro medio está aumentando de forma significativa en los últimos años sobre todo en HSH.
- Estudios de PrEP muestran aumento tasas de ITS.
- Estrategias previas de profilaxis antibiótica de ITS no eficaces.
- Programas de PrEP escenario adecuado para evaluar estrategias de prevención de ITS en población de riesgo.

# Material y Método

- Ensayo aleatorizado y abierto, sub-estudio del Ensayo IPERGAY, ANRS.
- Criterios de inclusión:
  - hombres o mujeres transexuales VIH negativos que tienen sexo con hombres, mayores de 18 años y con alto riesgo de adquisición de VIH → todos los participantes de la fase abierta fueron incluibles en este sub-estudio.
- Criterios de exclusión:
  - ITS bacteriana activa en momento de inclusión.
  - Alergia a doxiciclina.
  - Contraindicación para recibir doxiciclina.

Aleatorización 1:1 a recibir PrEP + profilaxis con doxiciclina (PEP) o PrEP sin profilaxis con doxiciclina.

# Material y Método

- Doxiciclina: en cada relación sexual de riesgo (sexo anal sin preservativo o sexo oral) se administraba 200 mg orales en las 24 horas tras la exposición y hasta las 72 horas.
- Visita cada 2 meses.
  - Consumo de doxiciclina, adherencia a la pauta
  - Registro mediante entrevista estructurada on-line: datos sociodemográficos, uso de drogas recreativas, comportamiento sexual y adherencia a la PrEP con TDF/FTC.
  - Evaluación de comportamiento sexual: relaciones en las últimas 4 semanas, número de parejas en últimos 2 meses, uso de preservativos en las relaciones anales más recientes.
  - Información sobre prevención realizado por un par.

# Material y Método

## Cribado de ITS

Visita de inicio y cada 2 meses: cribado de ITS

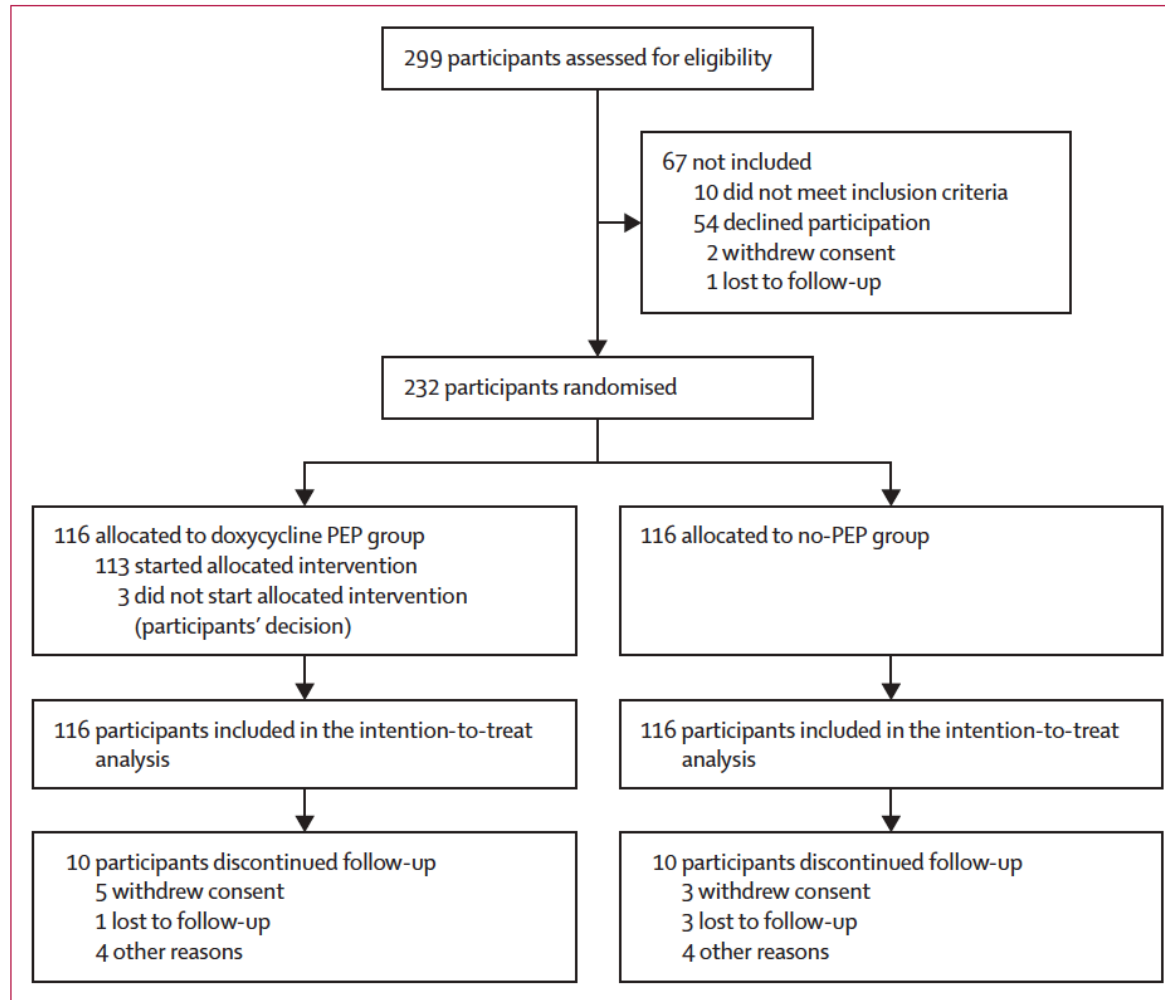
- Serología de sífilis con pruebas treponémicas y no treponémicas.
  - sífilis previa: se consideró positivo un aumento del título de prueba no treponémica cuatro veces o más.
- PCR específicas de gonococo y clamidia en frotis rectal, frotis faríngeo y orina.
- Cultivo gonococo y clamidia.
- Detección molecular de resistencias a tetraciclina.
  
- Pruebas positivas fueron evaluadas por un comité ciego.
  
- Todas las ITS se trataron según protocolo.

# Resultados

- Objetivo primario: primer episodio de ITS (sífilis, infección por gonococo o clamidia).
- Adherencia:
  - recuento de pastillas.
  - Determinación en suero de presencia de doxiciclina.
  - Entrevista cara a cara.
- Toxicidad – tolerancia.
- Se estimó n de 276 participantes para mostrar una reducción relativa del 55% en la probabilidad acumulada de un primer episodio de ITS en el grupo de PEP con doxiciclina en 10 meses.

# Resultados

Del 20 de julio de 2015 al 21 de enero de 2016:



# Resultados: características basales

	PEP* (n=116)	No PEP (n=116)
<b>Age</b>		
Median age (years)	38 (33–48)	39 (32–44)
18–24	0 (0%)	5 (4%)
25–29	12 (10%)	11 (10%)
30–39	47 (41%)	41 (35%)
40–49	31 (27%)	44 (38%)
>49	26 (22%)	15 (13%)
<b>Ethnic origin</b>		
White	110 (95%)	110 (95%)
Other	6 (5%)	6 (5%)
<b>Employed</b>		
Employed	102 (88%)	98 (84%)
<b>Not in a relationship</b>		
Not in a relationship	82 (71%)	81 (70%)
<b>Post-secondary education</b>		
Post-secondary education	109 (94%)	103 (89%)
<b>Use of recreational drugs†</b>		
Use of recreational drugs†	49 (42%)	49 (42%)
<b>Site of enrolment</b>		
Paris, France	64 (55%)	72 (62%)
Lyon, France	25 (22%)	21 (18%)
Nice, France	9 (8%)	13 (11%)
Tourcoing, France	6 (5%)	8 (7%)
Nantes, France	12 (10%)	2 (2%)
<b>Sexual risk factors at screening</b>		
Number of partners in past 2 months	10 (5–15)	10 (5–20)
Number of sexual intercourse acts in past 4 weeks	10 (5–15)	10 (4–20)
Number circumcised (%)	28 (24%)	21 (18%)
STIs diagnosed at screening ‡	22 (19%)	16 (14%)

En randomización ITS asintomático:  
22 (19%) grupo PEP con doxiciclina y  
16 (14%) grupo no PEP.

20 (9%) pacientes interrumpen  
precozmente estudio.

Seguimiento de 163,1 persona-año.

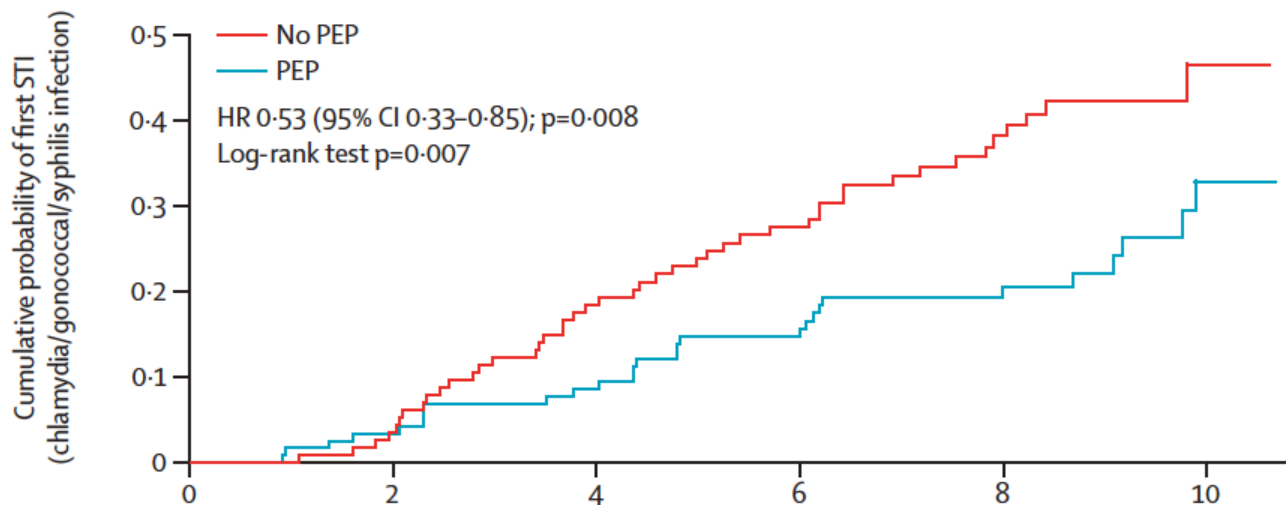
Mediana de seguimiento 8,7 meses.



# Resultados

Nueva ITS durante seguimiento en 73 pacientes:

- 28 en grupo PEP (22%, IC del 95%: 15-32).
- 45 en grupo sin PEP (42%, IC del 95%: 33-53).



Number at risk

No PEP	116	110	91	76	50	6
PEP	116	112	105	93	69	18

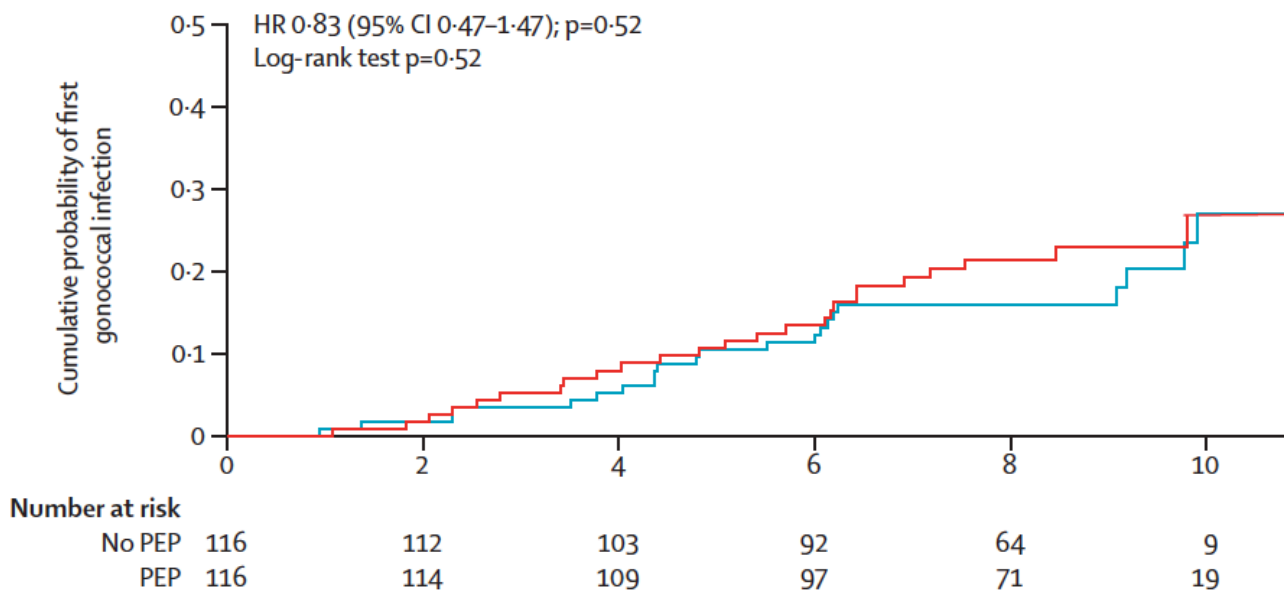
Incidenia primera ITS (clamidia, gonorrea o sífilis) durante el seguimiento fue:

- grupo PEP 37,7 por 100 personas-año.
- grupo sin PEP 69,7 por 100 personas-año.

# Resultados

Nuevo episodio de gonorrea 47 participantes:

- grupo de PEP 22 (Probabilidad en 9 meses 16%, IC 95% 10-24).
- grupo no PEP 25 (23%, IC 95% 16-32).



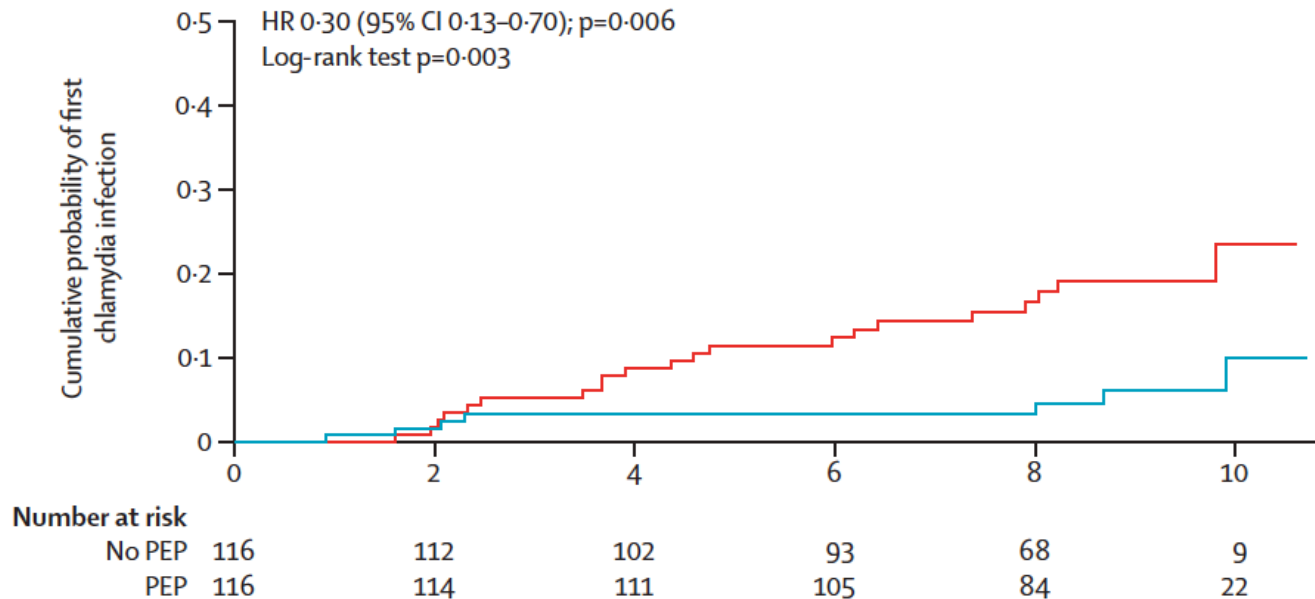
Incidencia primera episodio de gonorrea durante el seguimiento fue:

- grupo PEP 28,7 por 100 personas-año.
- grupo sin PEP 34,5 por 100 personas-año.

# Resultados

Nuevo episodio de clamidia 28 participantes:

- grupo de PEP 7 (6%, IC 95% 3-14).
- grupo no PEP 21 (19%, IC 95% 13-28).



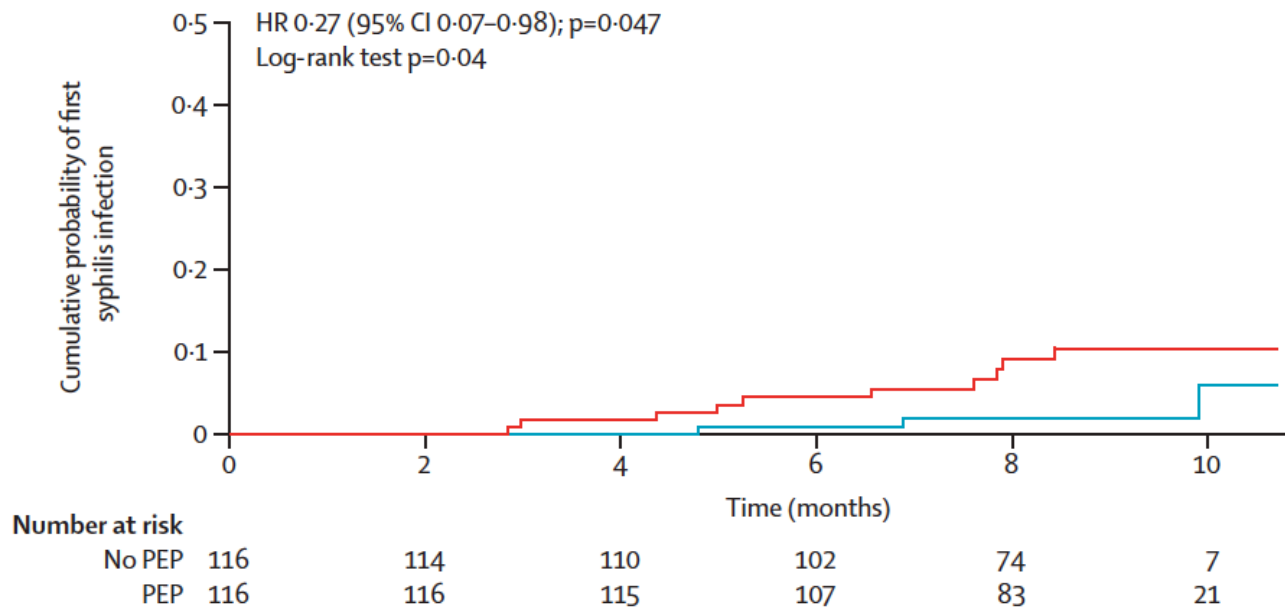
Incidencia primera episodio de clamidia durante el seguimiento fue:

- grupo PEP 8,7 por 100 personas-año.
- grupo sin PEP 28,6 por 100 personas-año.

# Resultados

Nuevo episodio de sífilis 13 participantes:

- grupo de PEP 3 (3%, IC 95% 1-7).
- grupo no PEP 10 (11%, IC 95% 6-19).



Incidencia primera episodio de sífilis durante el seguimiento fue:

- grupo PEP 3,7 por 100 personas-año.
- grupo sin PEP 12,9 por 100 personas-año.

# Resultados

Incidencia de todas las ITS durante el seguimiento fue

- grupo PEP 45,9 por 100 personas-años (38 participantes)
- grupo sin PEP 79,6 por 100 personas-años (64 participantes)

[HR 0,57, 95% CI  
0,13-0,62; p = 0,014]

	Gonorrea	Clamidia	Sífilis
Nº total episodios durante el seguimiento	57	32	13
PCR + muestras Síntomas pacientes (%)	65 13 (20%)	36 7 (19%)	10 (77%)
Tasa en PEP	32,6 por 100 personas-año	9,6 por 100 personas-año	
Tasa no PEP	37,33 por 100 personas-año	29,8 por 100 personas-año	

p = 0,63

p = 0,008

## Resultados: otros datos interesantes

- Tras interrumpir profilaxis con doxiciclina en grupo de PEP → 20 ITS
- 72 (71%) de 102 ITS diagnosticadas eran asintomático.
- No seroconversión de VIH.
- En cada grupo 1 seroconversiones de VHC.

### Métodos diagnósticos:

- 57gonorreas: 47 (82%) PCR +; 28 (49%) se cultivaron siendo + 9 (32%)  
Sensibilidad a tetraciclina: resistencia 4 casos, intermedia 3 casos
- 24 muestras para clamidias se cultivaron: + 5 muestras (21%): sin resistencia a tetraciclina.

# Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en:

- número de relaciones sexuales en 4 semanas antes de visita programada ( $p = 1,00$ ).
- número de parejas sexuales dentro de últimos 2 meses ( $p = 0,57$ )
- proporción de personas que no usan preservativo en relación anal ( $p = 0,26$ ).
- proporción relaciones sexuales sin preservativo en la última relación ( $p = 0,23$ ).

Una ligera pero significativa disminución en el uso del preservativo en grupo sin PEP durante el estudio, pasando de 80% al 90% en el mes 8 ( $p = 0,01$ ).

# Resultados: adherencia

## Grupo de pacientes con PEP

- mediana 6,8 comprimidos por mes (IQR 2 · 8-14 · 5), mediana de 680 mg de doxiciclina por mes (IQR 280-1450).
- uso de doxiciclina en 83,7% de las visitas.
- patrones individuales de uso de píldoras con gran variabilidad inter-paciente e intra-paciente a lo largo del tiempo.
- 232 (83%) de 280 relaciones sexuales la doxiciclina se tomó en las 24 h siguientes.
- 3 pacientes del grupo de PEP no inició la profilaxis y 29 (26%) de 113 suspendió la PPE durante el seguimiento.



# Resultados: adherencia

Concentraciones de doxiciclina en plasma en cada visita en todos los participantes:

- Niveles detectables doxiciclina en plasma: 141 (30%) de 465 muestras del grupo de PEP y 39 (9%) de 440 muestras del grupo sin PEP.
- Al menos una muestra de plasma con doxiciclina detectada: 73 (63%) participantes en el grupo PEP y 29 (25%) en el grupo sin PEP:
  - Solo cinco (17%) de esos 29 participantes en el grupo sin PEP informaron al médico del uso de doxiciclina.

# Resultados: efectos adversos

	PEP (n=116)	No PEP (n=116)	p value
Any adverse events	106 (91%)	104 (90%)	0.65
Any serious adverse events	5 (4%)	10 (9%)	0.18
Any grade 3 or 4 events	4 (3%)	8 (9%)	0.24
Treatment discontinuation because of adverse events	8 (7%)	NA	..
Gastrointestinal adverse events	62 (52%)	47 (41%)	0.05
Drug-related gastrointestinal adverse events	29 (25%)	16 (14%)	0.03
Nausea or vomiting	10 (9%)	3 (3%)	..
Abdominal pain	14 (12%)	5 (4%)	..
Diarrhoea	6 (5%)	9 (8%)	..
Other gastrointestinal disorders	5 (4%)	1 (1%)	..
Confirmed laboratory events			
Elevated plasma creatinine			
All grades	15 (13%)	15 (13%)	1.00
Grade 2	3 (3%)	0 (0%)	..
Proteinuria grade 2 or worse	4 (3%)	5 (4%)	0.73
Glycosuria grade 2 or worse	1 (<1%)	1 (<1%)	1.00
Elevated ALT concentrations			
All grades	14 (12%)	20 (17%)	0.27
Grade 4	1 (<1%)	2 (2%)	1.00

Data are n (%). Only the first occurrence of adverse events per patient was reported. ALT=alanine aminotransferase. PEP=post-exposure prophylaxis (with doxycycline).

Discontinuación de doxiciclina en 8 pacientes (7%) debido a EA relacionados con el tratamiento:

- dolor abdominal (5 pacientes)
- náusea (3 pacientes)
- diarrea (1 paciente)
- hinchazón (1 paciente)
- reflujo gástrico (1 paciente)
- fatiga (1 paciente)
- mareos (1 paciente)

# Discusión

- En HSH que usan PrEP con TDF/FTC el uso de doxiciclina tras una relación sexual sin preservativo se asoció con una disminución significativa en la aparición de una nueva ITS, con una reducción relativa del riesgo general del 47%.
- Período de seguimiento corto.
- Beneficio de la profilaxis con doxiciclina varía en función de la ITS.
- Beneficio observado incluso con exposición limitada a doxiciclina.
- La valoración de la adherencia fue fundamentalmente con la entrevista médica.
- No hubo cambios en el comportamiento sexual de los pacientes entre grupos.
- Los efectos adversos asociados a doxiciclina fueron similar a otros estudios.

# Limitaciones

- Estudio abierto.
- Período de seguimiento.
- Impacto de doxiciclina sobre resistencias de bacterias no asociadas a ITS.
- Impacto de doxiciclina sobre gonococo, clamidia y sífilis.

# Conclusiones

- Estudio muestra una disminución de incidencia de infección por clamidia y sífilis en HSH de alto riesgo que reciben PrEP junto con doxiciclina → esta estrategia podría ser potencialmente útil en esta población.
- Dada la ausencia de datos sobre los beneficios de esta estrategia en toda la población y la resistencia a los antibióticos, cualquier recomendación a favor de la profilaxis con doxiciclina es prematura.