

“โรคหนองใน” ปัญหาสาธารณสุขใหญ่ที่น่ากังวล (“Gonorrhoea” a major public health of concern)

ธัญญกรณ์ มา (Thanunyakorn Ma)¹

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคหนองในยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทยและในหลายประเทศทั่วโลก เนื่องจากมีแนวโน้มอัตราป่วยที่สูงขึ้น รวมถึงเพิ่มโอกาสการแพร่เชื้อไวรัสเอชไอวี โรคหนองในทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ อังเชิงกรานอักเสบ ภาวะมีบุตรยากหรือเป็นหมัน และการตั้งครรภ์นอกมดลูก โรคหนองในเป็นโรคที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้น การรักษาโรคหนองในจึงต้องใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียหรือเรียกอีกอย่างว่า ยาปฏิชีวนะ ในอดีตจนถึงปัจจุบันพบสถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคหนองในแล้วหลายกลุ่ม ปัจจุบันยาปฏิชีวนะหลักที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคหนองในมีเพียงรายการเดียว คือ ยาเซฟไตรอะโซน (ceftriaxone) นอกจากนี้ แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองในได้มีการปรับขนาดยาเซฟไตรอะโซนเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ รวมถึงพบปัญหาความล้มเหลวจากการใช้ยาเซฟไตรอะโซนในการรักษา ทำให้บุคลากรทางการแพทย์มีความกังวลว่าในอนาคตโรคหนองในอาจเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาหายได้

บทความนี้ได้มีการทบทวนเรื่องความรู้ทั่วไปของโรคหนองใน ความแตกต่างระหว่างโรคหนองในและโรคหนองในเทียม แนวทางการดูแลรักษา สถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะ การเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา ความหวังใหม่ของการรักษาโรคหนองใน คือ ยาโซลิฟโลดาซิน (zoflodoxacin) และการป้องกันโรคหนองใน ได้แก่ การงดเว้นจากการมีเพศสัมพันธ์หรือการมีความสัมพันธ์แบบระยะยาวกับคู่เพศสัมพันธ์ที่ไม่มีเชื้อเป็นวิธีการป้องกันที่ดีที่สุด การใช้ถุงยางอนามัยอย่างถูกต้องทุกครั้ง ทุกคน ทุกช่องทาง ยังคงเป็นวิธีป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาโดยการนำยาดอกซีไซคลิน (doxycycline) มาใช้รับประทานเพื่อป้องกันโรคหนองในหลังการสัมผัส การนำวัคซีนป้องกันโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ Meningococcal serogroup B มาใช้ในการป้องกันโรคหนองใน อย่างไรก็ตาม ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามสถานการณ์เชื้อหนองในดื้อยาอย่างต่อเนื่อง การพัฒนาคิดค้นยาใหม่ในการรักษา และนำมามาตรการ

¹ ภาสัชกรชำนาญการ ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค

ต่าง ๆ มาใช้ในการป้องกันโรคร่วมด้วย เพื่อให้การป้องกันและรักษาโรคหนองในมีประสิทธิภาพมากที่สุด รวมถึงลดอัตราป่วยของโรคหนองในลงได้

คำสำคัญ : โรคหนองใน, แนวทางการดูแลรักษา, สถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะ, การเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา, การป้องกันโรคหนองใน

บทนำ

โรคหนองใน (gonorrhea) เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted infections; STIs) ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Neisseria gonorrhoeae* ติดผ่านการมีเพศสัมพันธ์กับคู่เพศสัมพันธ์ที่มีเชื้อไม่ว่าจะเป็นทางอวัยวะเพศ ปาก และทวารหนัก ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ เช่น ผู้ชายมีหนองไหลจากท่อปัสสาวะ ปัสสาวะแสบขัด ผู้หญิงส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ ไม่คัน หากมีอาการจะมีระดูขาวผิดปกติ⁽¹⁾ ปัจจุบันการรักษาโรคหนองในจะใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีด หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาโรคหนองในอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น อังเชิงกรานอักเสบ ภาวะมีบุตรยากหรือเป็นหมัน และการตั้งครรภ์นอกมดลูกได้ ผู้ป่วยโรคหนองในจะเพิ่มโอกาสการแพร่เชื้อไวรัสเอชไอวีมากขึ้น⁽²⁾ วิธีการป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่ดีที่สุด คือ การงดเว้นจากการมีเพศสัมพันธ์หรือการมีความสัมพันธ์แบบระยะยาวกับคู่เพศสัมพันธ์ที่ไม่มีเชื้อ อย่างไรก็ตาม การใช้ถุงยางอนามัยอย่างถูกต้องทุกครั้ง ทุกคน ทุกช่องทาง ยังคงเป็นวิธีป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบ และ การตั้งครรภ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่มาับสารคัดหลั่งในร่างกาย ได้แก่ โรคหนองใน โรคหนองในเทียม⁽³⁾ แม้ว่าจะมีความพยายามนำมาตรการต่าง ๆ มาใช้ในการป้องกันโรคหนองใน เช่น การนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในการป้องกันโรคหนองใน การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคหนองใน แต่ยังไม่มียาใดสามารถป้องกันได้ 100%

ปัจจุบันโรคหนองในยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก จากสถานการณ์โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในปี พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ประเมินการว่ามีผู้ติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์รายใหม่ประมาณ 374 ล้านคน เป็นโรคหนองในประมาณ 82 ล้านคน⁽⁴⁾ โดยผู้ป่วยหนองในมีอายุระหว่าง 15 - 49 ปี ส่วนใหญ่มาจากภูมิภาคแอฟริกา และภูมิภาคแปซิฟิกตะวันตก⁽⁵⁾ สำหรับประเทศไทย จากระบบรายงานการเฝ้าระวังโรค 506 กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบว่า ในปี พ.ศ. 2564 อัตราป่วยโรคหนองในจาก 7.82 ต่อประชากรแสนคน⁽⁶⁾ เพิ่มขึ้นเป็น 10.45, 18.41 และ 23.00 ต่อประชากรแสนคน ในปี พ.ศ. 2565, 2566 และ 2567 ตามลำดับ⁽⁷⁾ จะเห็นได้ว่าหลังจากการแพร่ระบาดของโรคไวรัสโคโรนา 2019 สถานการณ์โรคหนองในเริ่มมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น

นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2557 - 2565 เมื่อจำแนกอัตราป่วยตามเพศ พบว่า อัตราป่วยโรคหนองในในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงทุกปี เมื่อจำแนกอัตราป่วยตามกลุ่มอายุ พบว่า อัตราป่วยในกลุ่มอายุ 15 - 19 ปี สูงที่สุด รองลงมา คือ กลุ่มอายุ 20 - 24 ปี และ 25 - 34 ปี ตามลำดับ⁽⁶⁾ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มเยาวชนและกลุ่มผู้ใหญ่ที่อยู่ในช่วงวัยเจริญพันธุ์

สาเหตุ^{(1),(8)}

เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียไนซีเรีย โคโนเรีย (*Neisseria gonorrhoeae*) ซึ่งเป็นแบคทีเรียแกรมลบรูปร่างคล้ายรูปไตหรือรูปถั่วอยู่ติดกันเป็นคู่ อยู่ในเซลล์ที่มีการติดเชื้อ จึงเรียกว่า Gram-negative intracellular diplococci (GNID) เชื้อหนองในเจริญเติบโตยาก ต้องอาศัยอุณหภูมิที่เหมาะสมประมาณ 35 - 37 องศาเซลเซียส และก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) ในการเจริญเติบโต เชื้อไม่สามารถทนต่อความแห้งและความเย็น ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้

ระยะฟักตัว⁽⁹⁾

ประมาณ 3 - 7 วัน

การติดต่อของโรค^{(1),(8)}

เชื้อหนองในติดต่อผ่านการมีเพศสัมพันธ์กับคู่เพศสัมพันธ์ที่มีเชื่อไม่ว่าจะเป็นทางอวัยวะเพศ ปาก และทวารหนัก โดยเชื้อหนองในสามารถไปเจริญเติบโตที่บริเวณเยื่อเมือกในท่อปัสสาวะ ช่องคลอด ปากมดลูก ช่องคอ ตา และทวารหนัก

อาการและอาการแสดง⁽¹⁾

ผู้ชาย : ส่วนใหญ่มีปัสสาวะแสบขัด และมีหนองไหลจากท่อปัสสาวะ มักตรวจพบหนองที่บริเวณปากท่อปัสสาวะ

ผู้หญิง : ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ ไม่คัน หากมีอาการจะมีระดูขาวผิดปกติ มักตรวจพบปากมดลูกอักเสบ มีหนองที่ปากมดลูก

โรคหนองใน แบ่งตามการรักษาออกเป็น 2 ภาวะ⁽¹⁾

1. โรคหนองในชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated gonorrhoea) ได้แก่ โรคหนองในที่อวัยวะเพศ คอ ทวารหนัก และเยื่อตาผู้ใหญ่
2. โรคหนองในชนิดมีภาวะแทรกซ้อน (complicated gonorrhoea) หรือโรคหนองในชนิดมีภาวะแทรกซ้อนแพร่กระจาย (disseminated gonococcal infection; DGI) ได้แก่ เชื้อหนองในแพร่กระจายไปที่บริเวณผิวหนัง ข้อ เยื่อหุ้มสมอง และเยื่อหุ้มหัวใจ

ภาวะแทรกซ้อนของโรคหนองใน⁽¹⁾

ผู้ชาย : ภาวะมีบุตรยากหรือเป็นหมัน

ผู้หญิง : อุ้งเชิงกรานอักเสบ ภาวะมีบุตรยากหรือเป็นหมัน และการตั้งครรภ์นอกมดลูก

เกณฑ์ในการตรวจวินิจฉัยโรคหนองใน⁽¹⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการขึ้นอยู่กับความพร้อมของสถานพยาบาล ดังนี้

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น:

- การย้อมสีแกรม (Gram stain) พบ Gram-negative intracellular diplococci
- การใช้ชุดทดสอบวิเคราะห์และออกผล ณ จุดดูแลผู้ป่วย (Point of Care Test;

POCT) ให้ผลบวกต่อเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae*

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันผล:

- การเพาะเชื้อ (Culture) ให้ผลบวกต่อเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae*
- การทดสอบการขยายกรดนิวคลีอิก (Nucleic Acid Amplification Tests; NAATs)

ให้ผลบวกต่อเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae*

การรักษาโรคหนองใน⁽¹⁾ สำหรับผู้ใหญ่

1. โรคหนองในชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated gonorrhea) ได้แก่

1.1 โรคหนองในที่อวัยวะเพศ คอ ทวารหนัก

- ยาหลักที่แนะนำ : ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว
- ยาทางเลือก : cefixime 800 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว ร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว
- กรณีแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins และกรณีการรักษาล้มเหลว (treatment failure) :
 - gentamicin 160 - 240 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว
 - spectinomycin* 2 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียวร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว

(* หมายเหตุ ขณะนี้ยังไม่มียา spectinomycin ในประเทศไทย)

1.2 โรคหนองในที่เยื่อตาผู้ใหญ่

- ยาหลักที่แนะนำ : ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว

2. โรคหนองในชนิดมีภาวะแทรกซ้อน (complicated gonorrhea) หรือโรคหนองในชนิดมีภาวะแทรกซ้อนแพร่กระจาย (disseminated gonococcal infection; DGI) แบ่งตามชนิดของการแพร่กระจาย ได้แก่

2.1 กรณีพบ arthritis, dermatitis :

- ceftriaxone 1 - 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นแล้วเปลี่ยนเป็นยา cefixime 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง (รวมระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 7 วัน)
- cefotaxime 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เมื่ออาการดีขึ้นแล้วเปลี่ยนเป็นยา cefixime 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง (รวมระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 7 วัน)

2.2 กรณีพบ meningitis :

- ceftriaxone 1 - 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง นาน 10 - 14 วัน

2.3 กรณีพบ endocarditis :

- ceftriaxone 1 - 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง อย่างน้อย 28

วัน

คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับการรักษาโรคหนองใน⁽¹⁾

1. ผู้ป่วยที่เป็นโรคหนองในมีโอกาสพบโรคหนองในเทียม (chlamydia) ประมาณร้อยละ 10 - 40⁽¹⁰⁾ ดังนั้น ควรให้การรักษาโรคหนองในเทียมร่วมด้วย (dual therapy) กรณีที่ไม่สามารถตรวจหาเชื้อหนองในเทียม (chlamydia) ได้

2. การรักษาคู่เพศสัมพันธ์ด้วยการฝากยากับผู้ป่วยไปให้คู่เพศสัมพันธ์ (expedited partner therapy; EPT) ที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยภายใน 60 วันก่อนผู้ป่วยมีอาการ โดยเป็นยาปฏิชีวนะรูปแบบรับประทาน cefixime 800 มิลลิกรัม ร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว

3. แนะนำผู้ป่วยดื่มน้ำเพื่อเพิ่มปริมาณปัสสาวะ 7 วันหลังได้รับการรักษา และจนกระทั่งคู่เพศสัมพันธ์ได้รับการรักษาแล้ว

4. แนะนำการตรวจคัดกรองการติดเชื้อเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ เช่น ซิฟิลิส

ความแตกต่างระหว่างโรคหนองในและโรคหนองในเทียม⁽¹⁾

โรคหนองในเทียมแตกต่างจากโรคหนองในเนื่องจาก โรคหนองในเทียม (non-gonococcal urethritis; NGU) เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Chlamydia trachomatis*,

Mycoplasma genitalium, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* ทำให้ผู้ชายเกิดอาการปัสสาวะแสบขัด อาจมีมูกใสหรือมูกขุ่น คันที่ท่อปัสสาวะ ผู้หญิงส่วนใหญ่ไม่มีอาการ อาจมีอาการปัสสาวะแสบขัดหรือระดูขาว ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะให้ผลบวกต่อเชื้อที่เป็นสาเหตุ แนวทางการรักษาโรคหนองในเทียมจะรักษาตามการตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ เช่นเดียวกัน โดยเป็นการใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบรับประทาน ได้แก่ doxycycline, azithromycin, moxifloxacin, metronidazole, tinidazole เป็นต้น

แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน

แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน จัดพิมพ์ครั้งแรกในหนังสือ “มาตรฐานการบำบัดรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2531”⁽¹¹⁾ ซึ่งยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้รักษาโรคหนองในในสมัยนั้น ได้แก่ spectinomycin 2 กรัม ฉีดครั้งเดียว, ceftriaxone 250 มิลลิกรัม ฉีดครั้งเดียว, cefotaxime 500 มิลลิกรัม ฉีดครั้งเดียว ร่วมกับยา probenecid 1 กรัม รับประทานครั้งเดียว, norfloxacin 800 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หรือ ofloxacin 400 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว แนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ได้มีการปรับปรุงแก้ไขเรื่อยมา ต่อมาในปี พ.ศ. 2562 มีการจัดพิมพ์แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน พ.ศ. 2562 ซึ่งได้ปรับเพิ่มขนาดยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคหนองใน คือ ceftriaxone 500 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว⁽¹²⁾ โดยแนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ล่าสุดในปี พ.ศ. 2567 ขนาดยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้รักษาโรคหนองใน คือ ceftriaxone 1,000 มิลลิกรัม (1 กรัม) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว⁽¹⁾

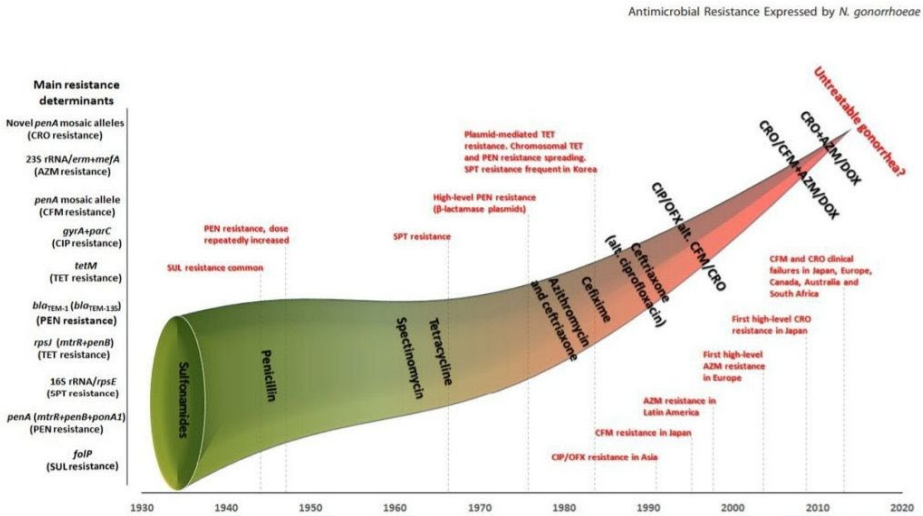
ยา ceftriaxone (จัดอยู่ในกลุ่มยา extended-spectrum cephalosporins) เป็นยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคหนองในในปัจจุบัน โดยมีการปรับเพิ่มขนาดยาที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ แม้ว่าจะมียาปฏิชีวนะทางเลือก ได้แก่ cefixime 800 มิลลิกรัม ร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว (ซึ่งมีรายงานพบว่า เชื้อหนองในมีความไวต่อยา cefixime และ azithromycin ลดลง), กรณีแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins หรือกรณี treatment failure สามารถใช้ gentamicin 160 - 240 มิลลิกรัม ฉีดครั้งเดียว ร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว (ซึ่ง gentamicin มีหลักฐานไม่เพียงพอในการยืนยันประสิทธิภาพการรักษาโรคหนองในที่ช่องคอและทวารหนัก) และ spectinomycin 2 กรัม ฉีดครั้งเดียว ร่วมกับ azithromycin 2 กรัม รับประทานครั้งเดียว (ซึ่ง spectinomycin มีหลักฐานไม่เพียงพอในการยืนยันประสิทธิภาพการรักษาโรคหนองในที่ช่องคอ รวมถึงขณะนี้ยังไม่มียานี้ในประเทศไทย)⁽¹⁾ ดังนั้น จะเห็นได้ว่า ยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคหนองในในปัจจุบันมีจำกัดมากขึ้น

สถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะ (Antimicrobial resistance; AMR)

องค์การอนามัยโลก รายงานว่า สถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะหรือยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคหนองใน (Antimicrobial-Resistance *N. gonorrhoeae*) เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วตลอด 80 กว่าปีที่ผ่านมา ส่งผลให้ทางเลือกในการรักษาโรคหนองในลดลง ในอดีตเคยใช้กลุ่มยา sulfonamides, penicillins, tetracyclines, aminoglycosides (ยา spectinomycin), กลุ่มยา fluoroquinolones (ยา ciprofloxacin) ในการรักษาโรคหนองในหลายประเทศทั่วโลก ซึ่งปัจจุบันไม่มีการใช้แล้ว หรือมีการใช้น้อยในแถบประเทศที่มีอัตราการดื้อยาไม่สูงมาก เชื้อหนองในมีพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มสูงขึ้นตามลำดับ จนกระทั่งพบว่า กลุ่มยา macrolides (ยา azithromycin) และกลุ่มยา extended-spectrum cephalosporins (ยา cefixime, ceftriaxone) พบเชื้อหนองในดื้อยาหรือเชื่อมีความไวต่อยาลดลง จากความสำคัญของสถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะหลายกลุ่มนี้ องค์การอนามัยโลกจึงจัดอันดับเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ว่าเป็นเชื้อดื้อยารุนแรง “superbugs”^{(5),(13)}

การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองในเพิ่มขึ้นทั่วโลก รวมถึงภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁽¹⁴⁾ พบรายงานความล้มเหลวการรักษาโรคหนองในด้วยยา cefixime ครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่น^{(5),(15)} นอกจากนี้ยังมีรายงานความล้มเหลวการรักษาโรคหนองในด้วยยา ceftriaxone อย่างเดียว หรือร่วมกับ azithromycin หรือ doxycycline ในประเทศออสเตรเลีย ฝรั่งเศส ญี่ปุ่น สโลวีเนีย สวีเดน สหราชอาณาจักรเกรทบริเตน และไอร์แลนด์เหนือ⁽⁵⁾ ซึ่งยา ceftriaxone เป็นตัวเลือกสุดท้ายที่เหลืออยู่ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคหนองใน ในปี พ.ศ. 2552 ประเทศญี่ปุ่น รายงานว่า พบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคหนองใน ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อหนองในดื้อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistance *N. gonorrhoeae*)⁽¹⁶⁾ ในปี พ.ศ. 2561 ประเทศสหราชอาณาจักรพบความล้มเหลวในการรักษาโรคหนองในด้วยยา ceftriaxone 1 กรัม จาก Health Protection Report ของ Public Health England รายงานว่า พบผู้ป่วยชายติดเชื้อหนองในดื้อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistance *N. gonorrhoeae*) โดยผู้ป่วยรายนี้ให้ประวัติว่ามีคู่นอนเพศสัมพันธ์ประจำในสหราชอาณาจักร และคู่นอนเพศสัมพันธ์จากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ 1 เดือนก่อนแสดงอาการโรคหนองใน⁽¹⁷⁾ และในปีเดียวกันนั้น รายงาน Government of Western Australia, Department of Health ประเทศออสเตรเลีย ได้รายงานผู้ติดเชื้อหนองในดื้อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant *N. gonorrhoeae*) จำนวน 2 ราย โดยมี 1 รายให้ประวัติว่าเคยมีเพศสัมพันธ์และติดเชื้อมากกว่ามาจากประเทศ

แถบภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁽¹⁸⁾ จากสถานการณ์เชื้อ *N. gonorrhoeae* ดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน (multidrug-resistance; MDR) รวมถึงมีความเสี่ยงการดื้อยาปฏิชีวนะแทบทุกขนาน (extensively drug-resistance; XDR) ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาโรคหนองในด้วยยา ceftriaxone ส่งผลให้บุคลากรทางการแพทย์เกิดความกังวลมากขึ้นว่าในไม่ช้าไม่นานนี้โรคหนองในอาจเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาหายได้ (untreatable gonorrhoea)⁽¹³⁾



ภาพที่ 1 สถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคหนองใน (ที่มา : Unemo และคณะ, 2557)

การเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา

ในปี พ.ศ. 2535 องค์การอนามัยโลกได้ริเริ่มโครงการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme; GASP) เพื่อเฝ้าระวังและติดตามรูปแบบการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองใน สนับสนุนการพัฒนานโยบายในการจัดการปัญหาการดื้อยาของเชื้อหนองใน และการรักษาโรคหนองในอย่างมีประสิทธิภาพ ผ่านเครือข่ายห้องปฏิบัติการที่ครอบคลุมใน 6 ภูมิภาคทั่วโลก ได้แก่ African, Americas, Eastern Mediterranean, European, South-East Asia และ Western Pacific⁽¹⁹⁾ ซึ่งในปี พ.ศ. 2560 - 2561 โครงการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา องค์การอนามัยโลก รายงานข้อมูลเชื้อหนองในดื้อยาจาก 73 ประเทศทั่วโลก พบว่า เชื้อหนองในลดความไวต่อยาหรือมีการดื้อยา ceftriaxone, cefixime, azithromycin, ciprofloxacin ประมาณ 31%, 47%, 84% และ 100% ตามลำดับ⁽²⁰⁾

โครงการเฝ้าระวังการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองในทั่วโลกมีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง เป็นมาตรการในการควบคุมและป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อหนองในดื้อยา สำหรับประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2558 ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับองค์การอนามัยโลก (WHO) และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค ประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Centers for Disease Control and Prevention; US CDC) ได้ดำเนินงานโครงการยกระดับการเฝ้าระวังการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองใน (The Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program; EGASP)⁽¹¹⁾ ซึ่งเป็นโครงการที่สร้างความเข้มแข็งให้กับการเฝ้าระวังและติดตามการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองในในระดับที่มีมาตรฐานมากขึ้น เน้นการเก็บข้อมูลที่มีคุณภาพสูงเพื่อนำไปใช้ในการวิเคราะห์และวางแผนการรักษาโรคหนองในที่เหมาะสม

การดำเนินงานโครงการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา ประเทศไทย มีหน่วยงานหลัก คือ ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และมีหน่วยงานเครือข่ายร่วมดำเนินการเฝ้าระวัง ได้แก่ สำนักงานป้องกันควบคุมโรค 6 แห่ง และโรงพยาบาลเครือข่าย 6 แห่ง รวมทั้งสิ้น 13 แห่ง เพื่อรวบรวมข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาในภาพรวมของประเทศ มีการทดสอบความไวต่อยา 8 รายการ คือ ceftriaxone, cefixime, azithromycin, ciprofloxacin, penicillin, tetracycline, spectinomycin และ gentamicin ผลจากการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา ประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2562 - 2564 ยังไม่พบการดื้อยา ceftriaxone, cefixime, spectinomycin และ gentamicin แต่พบว่ามีแนวโน้มการดื้อยาเหล่านี้เพิ่มสูงขึ้น พบการดื้อยา azithromycin 0.29% นอกจากนี้ ยังพบการดื้อยา penicillin, tetracycline, ciprofloxacin สูง 75.32%, 79.8% และ 88% ตามลำดับ⁽⁸⁾

ความหวังใหม่ของการรักษาโรคหนองใน⁽²¹⁾⁻⁽²³⁾

จากปัญหาเชื้อหนองในดื้อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial-resistant *N. gonorrhoeae*) ที่เพิ่มขึ้นทั่วโลก ส่งผลต่อการรักษาโรคหนองในล้มเหลว (treatment failure) โดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่ม extended-spectrum cephalosporins ซึ่งเป็นยาหลักตามแนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่แนะนำให้ใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก นักวิจัยจึงมีความพยายามคิดค้นยาใหม่รักษาโรคหนองในที่มีชื่อว่า โซลิฟโลดาซิน (zolfidacin) โดยความร่วมมือระหว่างบริษัทยาและองค์กร The Global Antibiotic Research and Development Partnership foundation (GARDP) ประเทศสวิตเซอร์แลนด์

โซลิฟลอคดาซิน (zoliflodacin) เป็นยาปฏิชีวนะตัวแรกในกลุ่ม spiroprymiditriane ที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase type II (DNA gyrase subunit B; GyrB)⁽²⁴⁾ จึงยับยั้งการสร้าง DNA ของเชื้อแบคทีเรียได้ จากการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 การศึกษาวิจัยแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยาดำเนินการในหลายสถาบันบนสมมติฐานของความไม่ด้อยกว่าเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วิจัย zoliflodacin ชนิดรับประทานขนาด 3 กรัม ครั้งเดียว เปรียบเทียบกับยามาตรฐาน (ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 500 มิลลิกรัม ร่วมกับยารับประทาน azithromycin ขนาด 1 กรัม ครั้งเดียว) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหนองในชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated gonorrhoea) มีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย 930 ราย เพศชายและหญิง อายุ \geq 12 ปี ดำเนินการศึกษาในหน่วยวิจัย 16 แห่ง ในประเทศที่มีการติดต่อหนองในค่อนข้างสูง 5 ประเทศ คือ เบลเยียม เนเธอร์แลนด์ แอฟริกาใต้ ไทย และสหรัฐอเมริกา

ผลการวิจัย พบว่า ประสิทธิภาพของ zoliflodacin ในการรักษาโรคหนองในที่อวัยวะเพศ (ท่อปัสสาวะ) ให้ผลการรักษาไม่ด้อยกว่ายามาตรฐาน โดย zoliflodacin มีประสิทธิภาพการรักษา 90.9% ซึ่งต่ำกว่า ceftriaxone และ azithromycin ที่มีประสิทธิภาพการรักษา 96.2% (ต่างกันร้อยละ 5.31%, 95% CI 1.38-8.65) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับความปลอดภัยของยา พบว่า อาสาสมัครสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา zoliflodacin ได้ดี และมีอาการข้างเคียงจากยาใกล้เคียงกับยามาตรฐาน ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ ปวดศีรษะ ท้องเสีย และคลื่นไส้ เป็นต้น⁽²¹⁾

การป้องกันโรคหนองใน

การป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่ดีที่สุด คือ การงดเว้นจากการมีเพศสัมพันธ์หรือการมีความสัมพันธ์แบบระยะยาว (long term relationship) กับคู่เพศสัมพันธ์ที่ไม่มีเชื้อ⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้ถุงยางอนามัยอย่างถูกต้องทุกครั้ง ทุกคน ทุกช่องทาง ยังคงเป็นวิธีป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบ และ การตั้งครรภ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคหนองในจึงได้มีการนำมาตรการต่าง ๆ มาใช้อาทิเช่น การใช้ยาดีออกซีไซคลิน (doxycycline) รับประทานเพื่อป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ หลังการสัมผัส (Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis; Doxy-PEP) ได้แก่ โรคหนองใน คลามัยเดีย และซิฟิลิส โดยผลการศึกษาในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย และหญิงข้ามเพศ ประเทศฝรั่งเศส จำนวน 2 การศึกษา พบว่า การรับประทาน Doxy-PEP มีโอกาสของการติดต่อหนองในลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.83, 95% CI 0.47-1.47; p=0.52)⁽²⁴⁾ อีกหนึ่ง

การศึกษา พบว่า มีโอกาสของการติดเชื้อหนองในลดลง 33% (adjusted hazard ratio (aHR) 0.67, 95% CI 0.52-0.87; $p=0.0025$)⁽²⁵⁾ สำหรับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย และหญิงข้ามเพศ พบว่า การรับประทาน Doxy-PEP มีโอกาสการติดเชื้อหนองในลดลง 55% (RR 0.45, 95% CI 0.32-0.65; $p<0.001$)⁽²⁶⁾ การศึกษาในประเทศเคนยา ศึกษาในกลุ่มเพศหญิง พบว่า การรับประทาน Doxy-PEP ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อหนองใน⁽²⁷⁾ ดังนั้น การศึกษา Doxy-PEP ในต่างประเทศให้ข้อมูลว่ามีประสิทธิภาพลดการติดเชื้อหนองในประมาณ 30-60% ในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย และหญิงข้ามเพศ ทั้งนี้ ยังไม่มีการศึกษา Doxy-PEP ในประเทศไทย

ปัจจุบันโรคหนองในสามารถรักษาหายได้โดยใช้ยาปฏิชีวนะเท่านั้น ยังไม่มีวัคซีนที่สามารถป้องกันโรคหนองในโดยตรง มีการศึกษาโดยนำวัคซีนป้องกันโรคไขก้างหลังแอนหรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ Meningococcal serogroup B (MenB-4C หรือ 4CMenB) vaccine มาใช้ป้องกันโรคหนองใน เนื่องจากวัคซีนนี้ช่วยป้องกันการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* serogroup B ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียในสกุลเดียวกันและมีความใกล้เคียงกันทางพันธุกรรมกับเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า วัคซีน Meningococcal serogroup B มีประสิทธิภาพป้องกันโรคหนองในระหว่าง 23% - 47%⁽²⁸⁾

บทสรุป

โรคหนองในยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่น่ากังวล เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคหนองในเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง พบการดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน และการดื้อยาปฏิชีวนะแทบทุกขนาน ส่งผลให้เกิดความกังวลว่าในอนาคตโรคหนองในอาจเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาหายได้ แม้ว่าปัจจุบันจะมีการคิดค้นยาใหม่ zoliflodacin ซึ่งผลการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่า zoliflodacin มีความไม่ด้อยกว่ายามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาโรคหนองใน การนำวัคซีนป้องกันโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ Meningococcal serogroup B มาใช้ในการป้องกันโรคหนองใน มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหนองในไม่ถึง 50% อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญ คือ ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามสถานการณ์เชื้อหนองในดื้อยาอย่างต่อเนื่อง และนำมาตรการต่าง ๆ มาใช้ในการป้องกันโรคร่วมด้วย เช่น การรณรงค์ให้ใช้ถุงยางอนามัย การบริการให้คำปรึกษา การตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ และการติดตามคู่สัมผัสโรค เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2567). แนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2567 (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์.
2. Galvin, S. R., & Cohen, M. S. (2004). The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature Reviews Microbiology*, 2(1), 33-42.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Condom Use: An Overview. Retrieved December 6, 2024, from https://www.cdc.gov/condom-use/index.html?utm_source=chatgpt.com
4. World Health Organization. (2024). Sexually transmitted infections (STIs). Retrieved December 6, 2024, from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
5. World Health Organization. (2024). Multi-drug resistant gonorrhoea. Retrieved December 6, 2024, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multi-drug-resistant-gonorrhoea>
6. AIDS Surveillance System กองระบาดวิทยากลุ่มพัฒนาระบบเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาโรคเอดส์ไวรัสโรค ไวรัสตับอักเสบบ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2566). สถานการณ์ภาพรวมโรคหนองใน (Gonorrhoea) ประเทศไทย. สืบค้นเมื่อ 7 ธันวาคม 2567, จาก http://aidsboe.moph.go.th/aids_system/index.php?link=stis
7. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย. (2567). ระบบรายงานเฝ้าระวังโรค 506 โรคหนองใน. สืบค้นเมื่อ 7 ธันวาคม 2567, จาก <http://doe.moph.go.th/surdata/disease.php?ds=38>
8. พงศธร แสงประเสริฐรัฐ. (2565). โครงการเฝ้าระวังหนองในดื้อยาภาพรวมประเทศ ปี 2562 - 2564. สืบค้นเมื่อ 9 ธันวาคม 2567, จาก <https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor2//files/Update%20Fullpaper.pdf>
9. Skerlev, M., & Čulav-Košćak, I. (2014). Gonorrhoea: new challenges. *Clinics in dermatology*, 32(2), 275-281.
10. World Health Organization. (2024). Diagnostics for gonococcal antimicrobial resistance. Retrieved December 10, 2024, from <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/stis/testing-diagnostics/diagnostics-for-gonococcal-antimicrobial-resistance>
11. Daengsaard, E., Tongprong, P., Sookrak, N., Sommanustweechai, A., & Patchananarumol, W. (2017). Evolution of the Development of Sexually

- Transmitted Diseases Treatment Guidelines in Thailand. *Journal of Health Science of Thailand*, 25(4), 561–570. Retrieved from <https://thaidj.org/index.php/JHS/article/view/326>
12. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2562). แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน พ.ศ. 2562 (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์.
 13. Unemo, M., & Shafer, W. M. (2014). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clinical microbiology reviews*, 27(3), 587-613.
 14. Wi, T., Lahra, M. M., Ndowa, F., Bala, M., Dillon, J. R., Ramon-Pardo, P., Eremin, S. R., Bolan, G., & Unemo, M. (2017). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS medicine*, 14(7), e1002344.
 15. Deguchi, T., Yasuda, M., Yokoi, S., Ishida, K. I., Ito, M., Ishihara, S., Minamidate, K., Harada, Y., Tei, K., Kojima, K., Tamaki, M., & Maeda, S. I. (2003). Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *Journal of infection and chemotherapy*, 9(1), 35-39.
 16. Ohnishi, M., Saika, T., Hoshina, S., Iwasaku, K., Nakayama, S., Watanabe, H., & Kitawaki, J. (2011). Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging infectious diseases*, 17(1), 148-149.
 17. Public Health England. (2018). UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad. Retrieved December 15, 2024, from https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5aba132440f0b67d64e21880/hpr1118_MDRGC.pdf
 18. Government of Western Australia. (2018). Multi-drug resistant gonorrhoea alert for clinicians. Retrieved December 15, 2024, from <https://www.healthywa.wa.gov.au/~media/Files/Corporate/general-documents/Sexual-Health/PDF/Gonorrhoea-alert.pdf>
 19. World Health Organization. (2018). Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Retrieved December 12, 2024, from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?ua=1>

20. Unemo, M., Lahra, M. M., Escher, M., Eremin, S., Cole, M. J., Galarza, P., et al. (2021). WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *The Lancet Microbe*, 2(11), e627-e636.
21. Global antibiotics research and development partnership (GARDP). (2024). Oral zoliflodacin is non-inferior to a combination of ceftriaxone and azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: results of a large global Phase 3 randomised controlled trial. Retrieved December 12, 2024, from https://gardp.org/wp-content/uploads/2024/04/Zoli001-Topline-ECCMID2024_final_V1.0_23Apr2024_.pdf
22. Global antibiotics research and development partnership (GARDP). (2024). Positive Results Announced in Largest Pivotal Phase 3 Trial of a First-in-Class Oral Antibiotic to Treat Uncomplicated Gonorrhoea. Retrieved December 12, 2024, from <https://gardp.org/wp-content/uploads/2023/11/Zoliflodacin-Phase-3-Results-Announcement-PressRelease-20231101.pdf>
23. Pascual, F., Au, C., Chikwari, C. D., Daram, P., Deal, C., Miranda, A. E., ... & Srinivasan, S. (2024). Recommendations for the optimal introduction of novel antibiotics to treat uncomplicated gonorrhoea in the face of increasing antimicrobial resistance: a case study with zoliflodacin. *BMC Global and Public Health*, 2(1), 58.
24. Thakare, R., Dasgupta, A., & Chopra, S. (2019). Zoliflodacin. DNA gyrase subunit B (GyrB)(bacterial) inhibitor, Treatment of uncomplicated gonorrhea. *Drugs of the Future*, 44(12).
25. Molina, J. M., Charreau, I., Chidiac, C., Pialoux, G., Cua, E., Delaugerre, C., Capitant, C., Rojas-Castro, D., Fonsart, J., Bercot, B., Bébéar, C., Cotte, L., Robineau, O., Raffi, F., Charbonneau, P., Aslan, A., Chas, J., Niedbalski, L., Spire, B., Sagaon-Teyssier, L., ... ANRS IPERGAY Study Group (2018). 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. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(3), 308–317.
26. Molina, J., Bercot, B., Assoumou, L., Rubenstein, E., Algarte-Genin, M., Pialoux, G., Katlama, C., Surgers, L., Bébéar, C., Dupin, N., Ouattara, M., Slama, L., Pavie, J., Duvivier, C., Loze, B., Goldwirt, L., Gibowski, S., Ollivier, M., Ghosn, J., & Costagliola, D. (2024). Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent

- bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(10), 1093–1104.
27. Luetkemeyer, A. F., Donnell, D., Dombrowski, J. C., Cohen, S., Grabow, C., Brown, C. E., Malinski, C., Perkins, R., Nasser, M., Lopez, C., Vittinghoff, E., Buchbinder, S. P., Scott, H., Charlebois, E. D., Havlir, D. V., Soge, O. O., Celum, C., & DoxyPEP Study Team (2023). Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *The New England journal of medicine*, 388(14), 1296–1306.
28. Stewart, J., Oware, K., Donnell, D., Violette, L. R., Odoyo, J., Soge, O. O., Scoville, C. W., Omollo, V., Mogaka, F. O., Sesay, F. A., McClelland, R. S., Spinelli, M., Gandhi, M., Bukusi, E. A., Baeten, J. M., & dPEP Kenya Study Team (2023). Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. *The New England journal of medicine*, 389(25), 2331–2340.
29. Abara, W. E., Kirkcaldy, R. D., Bernstein, K. T., Galloway, E., & Learner, E. R. (2024). Effectiveness of MenB-4C vaccine against gonorrhea: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, jiae383.

