**Dato:** 23.06.21

**TETRACYCLINER**

**Forfattere:**

Ann-Katrine Rossau, Kristin Bergmann, Sumangali Chandra Prasad, Gitte I Strauss

**Målgruppe:**

Speciallæger i Dermatologi og læger ansat på dermatologiske hospitalsafdelinger, samt kursister i speciallægepraksis

**Indledning:**

Tetracycliner (tetracyclin, lymecyclin, og doxycyclin) er antibiotika som ud over at hæmme bakterievækst/virke bakteriostatisk, også har en anti-inflammatorisk effekt.

**Beskrivelse:**

1. *Tetracyclin*- filmovertrukne tabletter +/- delekærv á 250 mg, 333 mg og 500 mg

2. *Lymecyclin* (lymecyclin, lymelysal og tetralysal) - hårde kaplser á 150 mg og 300 mg

3. *Doxycyclin* (doxycylin, doxyprim, vibradox) - tabletter á 100 mg og (oracea) kapsler med modificeret udløsning á 40 mg

**Indikation og dosering:**

Tetracycliner er indregistreret til behandling af visse infektioner samt hudsygdommene acne/acne inversa, rosacea, perioral dermatit- øvrige nedenstående indikationer til hudsygdomme er off-label use.

*Lymecyclin:*

* Acne vulgaris: (150-)300 mg x 1 dgl i 3 mdr

*Tetracyclin:*

* Acne vulgaris: 250-500 mg x 1-2 dgl i 3 mdr.
* Rosacea: 250 mg x 2 dgl
* Hidrosadenitis suppurativa: 500 mg x 2 dgl i 4 mdr
* Pityriasis lichenoides chronica: 1-2 g dgl i 2-8 uger
* Pustulosis palmo-plantaris: 250 mg x 2 dgl

*Doxycyclin:*

* Acne vulgaris: 100 mg x 1 (max 6 mdr)
* Rosacea 40-100 mg x 1 dgl
* Hidrosadenitis suppurativa: 100 mg x 1-2 dgl
* Bulløs pemfigoid: 200-300 mg dgl (anbefales i kombination med

nicotinamid)

* Perioral dermatitis: 40 -100 mg x 1 dgl
* Neutrofile dermatoser: 200 mg x 1 dgl
* Kutan sarkoidose: 200 mg x 1 dgl
* Granuloma annulare: 100 mg x 1 dgl i 10 uger
* Granulom gr. dermal filler: 100-200 mg x 1 dgl
* Prurigo pigmentosa: 100 mg x 1-2 dgl i 1-5 uger
* Perforating dermatosis: 100 mg x 1-2 dgl i 2-4 uger
* Borrelia: 100 mg x 2 dgl i 10-21 dg
* Rickettsia: 100 mg x 2 dgl i 5-7 dage eller mindst 3 dage efter

ophørt febrilia

* Tuleræmi: 100 mg x 2 dgl i 2-3 uger
* Chlamydia trachomatis: 100 mg x 2 dgl i 7 dage
* Donovanosis: 100 mg x 2 dgl i 3 uger
* Lymphogranuloma venereum:100 mg x 2 dgl i 2 uger
* Syfilis/*Treponema pallidum*: Primær, sekundær og tidlig latent fase: 100mg x 2 dgl

i 2 uger. Sen latent fase: 100mg x 2 dgl i 4 uger

**Virkning:**

Tetracyclin er et bredspektret antibiotikum med bakteriostatisk effekt. Det virker ved hæmning

af mikroorganismers proteinsyntese ved binding til 30S-delen af

bakteriens ribosom.

Ud over den antibakterielle virkning har tetracyklin også en anti-inflammatorisk effekt.

Denne er ikke helt klarlagt, men man har kunne påvise at tetracycliner bl.a. kan hæmme

forskellige matrix metalloproteinaser (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13) og

reducere flere pro-inflammatoriske cytokiner (IL-1beta, IL-6 og TNF-alfa), men derudover

også hæmme andre targets som protease-Activated receptor 2, leucocyt chemotaxis,

IgE pathways o.lign.

**Bivirkninger:**

|  |  |
| --- | --- |
| Almindelige (1-10%) | Diarré, Kvalme, Opkastning.  Væksthæmning (af knogler hos børn)\*  Emaljehypoplasi og misfarvning af tandemaljen hos børn\*\*  Hovepine  Superinfektion med candida albicans |
| Ikke almindelige (0,1-1%) | Ulcerationer og strikturer i øsofagus.  Fotosensibilitet (mest udtalt for tetracyclin)  Migræne |
| Sjældne (0,01-0,1%) | Eosinofili, Neutropeni, Trombocytopeni.  Tinnitus. Svimmelhed Ændret syn.  Pancreatitis, Pseudomembranøs colitis.  Leverpåvirkning.  Anafylaktisk reaktion.  Benign intrakraniel trykstigning.  Nyrefunktionspåvirkning. |

**\***Tetracycliner inhiberer osteoclast aktivitet

\*\*Tetracycliner aflejres primært i tændernes dentin (mindst for doxycyclin). Risikoen for permanent misfarvning af tænder ved doxycyclin er lille, og afhænger af alder (<5 år) dosis (> 200 mg) og varighed af behandling (>10-14 dage), det er mere uvist om doxycyclin giver emalje hypoplasi.

**Kontraindikationer:**

Tetracyclinallergi

Bør kun på tvingende indikation anvendes til børn < 12 år – anvendes kun til

børn mellem 8-12 år ved borrelia-infektioner.

**Graviditet:**

Tetracycliner er kontraindicerede i 2. og 3. trimester, da de indbygges i fosterets tand- og knoglevæv og der er øget risiko for hepatotoxicitet hos moderen.

Tetracyclin og doxycyclin kan om nødvendigt anvendes i 1. trimester, hvis der ikke findes andet alternativ.

Lymecyclin bør ikke anvendes i 1. trimester.

**Amning:**

Bør ikke anvendes men Doxycyclin og tetracyclin kan om nødvendigt anvendes i kort tid under amning, hvis der ikke findes andet alternativ.

Ved anvendelse af terapeutiske doser til børn kan tetracycliner teoretisk indbygges i tænder og knogler, og derfor bør amning undgås under langtidsbehandling.

De øvrige tetracycliner bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data.

**Forholdsregler:**

Er fotosensibiliserende, og derfor bør solbadning, lysbehandling og brug af solarier undgås.

Forsigtighed ved myasthenia gravis pga. risiko for svag neuromuskulær blokering.

Anbefales indtaget med rigeligt væske for at undgå irritation/ulceration i spiserøret.

Kan forværre systemisk lupus erythematosus

**Interaktioner:**

*Fordøjelsesorganer og stofskifte:*

* Antacida, jernpræparater, obstipantia og mineralpræparater, der indeholder:

calcium, magnesium, aluminium, zink hæmmer absorptionen af tetracycliner.

* Dette gælder også mælkeprodukter. Er indgift af sådanne præparater nødvendig, bør en tidsforskydning i forhold til indgift af tetracycliner på 2-3 timer sikres. Ved doxycyclin og lymecyclin mellem 1-2 timer.
* Samtidig administration af sucralfat giver nedsat effekt af tetracykliner.

1. *Blod og bloddannende organer:*

* Jernforbindelser nedsætter absorption af tetracyclin og jern. Der bør gå minimum 3 timer mellem indtagelsen af tetracyklin og indtagelsen af jernforbindelser. Eventuel jernmedikation bør, om muligt, seponeres under kortere tetracyclinkure (1-2 uger).

1. *Hjerte og kredsløb:*

* Tetracyclin hæmmer omdannelsen af digoxin til inaktive metabolitter i tarmen. Øger herved absorption af digoxin, og derved øget risiko for digoxin toksicitet.
* Samtidig administration af tetracyclin og diuretika giver risiko for forhøjet serumurat.
* Samtidig indtagelse af Quinapril tabletter nedsætter, på grund af magnesiumindholdet, absorptionen af tetracyclin.

1. *Dermatologiske midler:*

* Isotretinoin og acitretin øger i kombination med tetracycliner risikoen for benign intrakraniel trykstigning. Brug af orale retinoider er derfor kontraindiceret.

1. *Antibakterielle midler:*

* Tetracycliner udviser in vitro antagonisme over for:

Penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider.

1. *Antivirale midler:*

* Samtidig indtag af Didanosin og tetracyclin nedsætter pga. magnesium og calciumindholdet absorptionen af tetracyclin.

1. *Musculo- skeletale system:*

* Samtidig administration af probenecid giver øget effekt af tetracycliner.

1. *Centralnervestystemet:*

* Samtidig administration af lithium kan give øget effekt af lithium.

1. *Cytostatika:*

* Absorption og de enterohepatiske cirkulation af methotrexat reduceres pga. ændret flora i den gastrointestinale kanal. Samtidig indgift giver derved reduceret effekt af methotrexat.
* Samtidig brug af porfimer øger risikoen for alvorlig vævsbeskadigelse i forbindelse med lyseksponering.

**Tilskud:**

Enkelttilskud til tetracycliner vil normalt kunne imødekommes ved behandling af svær acne, hvor anden behandling ikke har haft tilstrækkelig virkning, og hvor et tetracyclin har vist effekt.

**Kontrolbehov:**

Ved langtidsbehandling (>3mdr) bør blodbillede, lever- og nyretal kontrolleres regelmæssigt.

**Referencer:**

* Chelsey E et al. Duration of oral antibiotic theraphy for the treatment of adult acne: A retrospective analysis investigating adherence to guideline recommendations and opportunities for cost-savings. J Am Acad Dermatol 2015; 72:822-7.
* Armstrong AW et al. Oral tetracyclines and acne: A systematic review for dermatologists. J Drugs Dermatol 2020; 19:11(suppl): s4-11.
* Dubertret L et al. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. Eur J Dermatol. 2003 Jan-Feb;13(1):44-8.
* G.A.Vena et al, Comparison of two different dosing regimens with Lymecycline, in association with Adapalene, in inflammatory acne, European Journal Of Inflammation,Vol. 3, no. 2, 89-95 (2005)
* Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1800-1808.
* Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Doxycycline, an Antibiotic or an Anti-Inflammatory Agent? The Most Common Uses in Dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2020 Sep;111(7):561-566.
* Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol. 2006 Feb;54(2):258-65
* Chalmers R, Hollis S, Leonardi-Bee J et al. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001433.
* Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P et al. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2019 Nov;33(11):2039-2049.
* Duarte AF, Mota A, Pereira et al. Generalized granuloma annulare – response to doxycycline. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Jan;23(1):84-5
* Wormser GP et al. Is doxycycline appropriate for routine treatment of young children with erythema migrans. Pediatric Infect Dis J 2019 nov; 38(11): 1113-1114
* Wormser GP et al. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? Diagn Microbiol Infect Dis 2019, 93; 238-42
* Pöyhönen H et al. Dental Staining after doxycycline use in children. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2887-2890