



DDS Vejledning den 07.09.21

## 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* - fillovertrukne tabletter +/- delekærv á 250 mg, 333 mg og 500 mg
2. *Lymecyclin* (lymecyclin, lymelysal og tetralysal) - hårde kapsler á 150 mg og 300 mg
3. *Doxycyclin* (doxycyclin, doxyprim, vibradox) - tabletter á 100 mg og kapsler (oracea) 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: 250-500 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 palmoplantaris: 250 mg x 2 dgl

#### Doxycyclin:

- Acne vulgaris: 100 mg x 1 dgl (max 6 mdr)

- Rosacea 40 mg x 1 dgl/100 mg x 1–2 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 dage
- *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
- Lymfogranuloma venereum: 100 mg x 2 dgl i 3 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 tetracyclin også en anti-inflammatorisk effekt. Denne er ikke fuldstændigt klarlagt, men man har kunnet 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) samt hæmme andre targets så som protease-Activated receptor 2, leucocyt chemotaxis, IgE pathways og lignende.

### Bivirkninger:

Almindelige (1-10%)	Diarré, kvalme, opkastning. Væksthæmning (af knogler hos børn)* Emaljehypoplasi og misfarvning af tandemaljen hos børn** Hovepine Superinfektion med <i>Candida albicans</i>
Ikke almindelige (0,1-1%)	Ulcerationer/øsofagitis 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 osteoklastaktivitet

\*\*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 behandlingsvarighed (>10-14 dage). Det er uvist, om doxycyclin giver emaljehypoplasi.

### 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 da der er øget risiko for hepatotoxicitet hos den gravide.

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. 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, hvorfor amning bør undgås under langtidsbehandling.

De øvrige tetracycliner bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data.

### Forholdsregler:

Tetracycliner er fotosensibiliserende, hvorfor solbadning, lysbehandling og brug af solarier bør undgås.

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

Anbefales indtaget med rigeligt væske for at undgå irritation/ulceration i spiserøret. For at forebygge dette anbefales det, at man ikke lægger sig ned umiddelbart efter pilleindtag.

Kan forværre systemisk lupus erythematosus

## **Interaktioner:**

### Fordøjelsesorganer og stofskifte:

- Antacida, jernpræparater, obstipantia og mineralpræparater, der indeholder: calcium, magnesium, aluminium og/eller zink hæmmer absorptionen af tetracycliner. Gælder også for mælkeprodukter. Er indgift af sådanne præparater nødvendig, bør man sikre en tidsforskydning i forhold til indgift på 2-3 timer ved behandling med tetracyclin og på 1-2 timer ved behandling med doxycyclin eller lymecyclin.
- Samtidig administration af sucralfat giver nedsat effekt af tetracycliner.

### Blod og bloddannende organer:

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

### Hjerte og kredsløb:

- Tetracyclin hæmmer omdannelsen af digoxin til inaktive metabolitter i tarmen, hvilket øger absorptionen af digoxin, medførende øget risiko for digoxintoksicitet.
- Samtidig administration af tetracyclin og diuretika giver risiko for forhøjet serumurat.
- Samtidig indtagelse af Quinapril-tabletter nedsætter, på grund af magnesiumindholdet, absorptionen af tetracyclin.

### Dermatologiske midler:

- Isotretinoin og acitretin øger i kombination med tetracycliner risikoen for benign intrakraniell trykstigning. Samtidig brug af orale retinoider er derfor kontraindiceret. Der anbefales minimum 7 dages interval mellem behandling med et tetracyclin og retinoider

### Antibakterielle midler:

- Tetracycliner udviser in vitro antagonisme over for penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider.

### Antivirale midler:

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

### Musculo- skeletale system:

- Samtidig administration af probenecid giver øget effekt af tetracycliner.

### Centralnervestystemet:

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

### Cytostatika:

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

**Tilskud:**

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

## Referencer:

- Chelsey E et al. Duration of oral antibiotic therapy 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 Venereol.* 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
- de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, Unemo M. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1821-1828