

TETRACICLINE E RISCHIO DI FOTOTOSSICITA': UNA REVIEW

A cura del Dott. Corrado Liparoto

TAKE HOME MESSAGE

- Le tetracicline (TC), un gruppo di antibiotici ad ampio spettro, sono largamente prescritte in dermatologia e malattie infettive.
- Risultano generalmente ben tollerate, sebbene durante il trattamento possano verificarsi alcuni eventi avversi, uno di questi è rappresentato dalla fotosensibilità.
- Gli studi che valutano l'incidenza delle fotoreazioni, associate alle TC, risultano limitati ed eterogenei.
- Lo scopo di questa review è di offrire una panoramica sulle TC responsabili di reazioni fotosensibili, al fine di gestire al meglio il loro uso.

INTRODUZIONE

È noto che diverse sostanze chimiche naturali ed artificiali, compresi i farmaci, inducano reazioni cutanee fotosensibili. Le tetracicline (TC), un gruppo di antibiotici ad ampio spettro scoperti negli anni '40, mostrano attività nei confronti di un esteso campione di microrganismi, batteri gram-positivi, gram-negativi (ad esempio: clamidie, micoplasmi, rickettsie) e protozoi; tali antibiotici sono largamente prescritti in dermatologia e malattie infettive¹. Le TC risultano generalmente ben tollerate, sebbene durante il trattamento possano verificarsi alcuni eventi avversi, uno di questi è rappresentato dalla fotosensibilità². Le reazioni di fotosensibilità sono una conseguenza dell'assorbimento di energia luminosa da parte di una sostanza fotosensibilizzante e delle successive reazioni fotochimiche che determinano cambiamenti nei tessuti viventi. Tali sostanze si suddividono solitamente in fototossiche e fotoallergiche, a seconda del diverso meccanismo coinvolto³. Le TC sono state segnalate come farmaci fototossici, ma non fotoallergici. La corretta valutazione della presenza di fotosensibilità si basa, teoricamente, sulla conferma mediante il challenge-rechallenge test o il fototest. Queste valutazioni spesso non vengono eseguite per ragioni etiche, rischi associati al rechallenge e per l'assenza di setting specifici. Gli studi che valutano l'incidenza delle fotoreazioni, associate alle TC, risultano limitati ed eterogenei. Lo scopo di questa review è di offrire una panoramica sulle TC responsabili di reazioni fotosensibili, al fine di gestire al meglio il loro uso.

METODI

È stata condotta una ricerca nei database Pubmed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, fino ad Agosto 2020, al fine di indagare l'incidenza della fotosensibilità in pazienti trattati con TC^{4,5}. I documenti selezionati hanno valutato specificamente reazioni di fotosensibilità, considerate come effetto collaterale associato ad una terapia con TC e descritte da un medico. Gli studi privi dei dati originali (ad esempio, review e commenti) e gli studi eseguiti in vitro o su modelli animali sono stati esclusi. La ricerca è stata ristretta a studi randomizzati controllati, studi comparativi di coorte in aperto e studi di coorte prospettici. Per riassumere i dati sono state utilizzate statistiche descrittive standard. I dati descrittivi, espressi come valori medi o percentuali, sono stati generati riunendo pazienti provenienti da studi eleggibili.

RISULTATI

Sono stati esaminati un totale di 520 articoli per titolo ed abstract, 38 di questi hanno soddisfatto i criteri di inclusione per la review. A causa dell'eterogeneità e della scarsa qualità degli studi inclusi, gli autori non hanno eseguito una sintesi quantitativa dei dati. In virtù del rischio generalmente elevato di bias tra gli studi inclusi, è stata condotta solo una sintesi narrativa delle evidenze e non è stato possibile eseguire una meta-analisi.

STUDI CONDOTTI SUI VOLONTARI

Sono stati inclusi studi eseguiti su soggetti esposti volutamente alla luce solare o ad una fonte di luce artificiale. Sono stati reclutati sia soggetti sani che pazienti affetti da varie patologie. Quindici articoli hanno valutato l'induzione di una reazione fototossica mediante la somministrazione di TC. Sono state osservate 182 reazioni di fotosensibilità associate all'uso di 8 TC, nello specifico, demetilclortetraciclina (DMC) (10 studi), doxiciclina (4 studi), limeciclina (2 studi), tetraciclina (3 studi), clortetraciclina (1 studio), minociclina (1 studio), metaciclina (1 studio) e sareciclina (1 studio). *Blanc et al.* Hanno osservato 12 reazioni fototossiche in 10 pazienti trattati con DMC 600 mg/die e 2 in soggetti trattati con doxiciclina 200 mg⁶. *Frost et al.*, hanno descritto 6 episodi di eritema solare dopo esposizione alla luce solare in 15 volontari in trattamento con doxiciclina 200 mg e nessuna reazione in 15 volontari trattati con minociclina 200 mg per 1 settimana⁷. Un altro studio ha documentato 12 reazioni in 13 pazienti che assumevano DMC 600 mg e 1 reazione in 14 pazienti trattati con metaciclina 600 mg⁸. *Harber et al.* hanno descritto la riduzione della dose minima di eritema (MED) in pazienti trattati con DMC, con tetraciclina cloridrato o con capsule di lattosio, successivamente esposti a luce solare o a

lampade ad arco di carbonio, osservando che la fotosensibilità correlata a DMC si manifestava sotto forma di una reazione spropositata, simile ad un eritema solare⁹. *Bjellerup et al.* hanno osservato che la doxiciclina ha prodotto reazioni fototossiche in 4 su 8 pazienti rispetto a limeciclina e DMC (nessuna reazione su 8 pazienti), che hanno mostrato solo una debole fototossicità dopo esposizione a tubo fluorescente¹⁰. In un altro studio in doppio cieco, gli autori hanno testato 15 pazienti esposti ai raggi UVA, osservando che la doxiciclina 200 mg produceva una reazione fototossica altamente significativa rispetto alla limeciclina 1200 mg, responsabile solo di reazioni lievi, ed al placebo¹¹. *Orentreich et al.* hanno condotto uno studio su pazienti affetti da acne, foruncolosi e follicolite trattati con DMC 600 mg/die e successivamente esposti a luce solare, mentre 4 di essi sono stati irradiati mediante lampada ad arco di carbonio. Sono stati osservati 27 eventi di eritema solare, tutti risolti entro una settimana dalla sospensione della terapia. Inoltre, nel corso dello studio sono stati descritti fenomeni di fotooncolisi in sette pazienti¹³. *Maibach et al.* hanno osservato 3 eruzioni lichenoidi avvenute in un gruppo di 200 pazienti trattati con 600 mg di DMC per 4 giorni ed esposti a luce solare. Gli autori hanno suggerito che la reazione lichenoidale si è verificata quando lunghezze d'onda superiori a 3.100 Angstrom hanno attraversato l'epidermide, dopo aver applicato una plastica Mylar sull'area esposta¹⁵. *Schorr et al.* hanno esaminato l'iniezione intradermica di DMC e tetraciclina in 6 soggetti. Dopo l'esposizione alla luce solare (5 pazienti) o alla lampada riscaldante al quarzo (1 paziente), hanno concluso che la lunghezza d'onda UV di 315 µm ha indotto la comparsa di una reazione significativa¹⁶. Nello studio condotto da *Willis et al.*, in pazienti trattati con 1200 mg di DMC esposti ad una lampada ad arco allo xeno ad alta pressione (1600 W), hanno osservato comparsa di eritema in 10 su 12 pazienti sottoposti a stripping dello strato corneo epidermico e solo un lieve eritema in 3 su 12 soggetti non sottoposti a stripping¹⁷. In uno studio condotto in Svezia è stata riscontrata la comparsa di una reazione fototossica in 1 paziente su 10 esposti ad una lampada solare ad alta intensità, dopo somministrazione di 200 mg di doxiciclina¹⁸. Infine, un recente studio di fototossicità di fase I ha valutato le risposte al fototest in soggetti sottoposti a trattamento con sareciclina, 12 volontari hanno sviluppato un lieve eritema 24 ore dopo l'esposizione ai raggi UV, mentre 2 a distanza di 48 dall'esposizione ai raggi UV¹⁹. Tali studi sono riassunti nella tabella seguente.

Tabella 1. Studi condotti su volontari esposti a luce solare o a fonti di luce artificiale

AUTORI	TIPO DI STUDIO	FARMACO	REAZIONE-ESPOSIZIONE
<i>Pariser DM, Green LJ et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Sareciclina	Fototossicità in seguito ad esposizione UVA
<i>Bjellerup M, Ljunggren B et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina vs Limeciclina	Fototest con radiazioni UVA
<i>Bjellerup M, Ljunggren B et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina vs Limeciclina	Reazione fotosensibile con tubo fluorescente
<i>Rosén K, Swanbeck G et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fototossicità esposizione UVA ad alta intensità
<i>Maibach HI, Epstein J, et al.</i>	Studio osservazionale	Dimetilclortetraciclina	Dermatite fototossica eruzione lichenoide esposizione solare
<i>Frost P, Weinstein GD, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina vs Minociclina	Eritema esposizione solare
<i>Frost P, Weinstein GD, et al.</i>	Studio osservazionale	Dimetilclortetraciclina vs Metaciclina	Reazione fototossica esposizione solare
<i>Dahlen RF, Shapiro SI, et al.</i>	Studio osservazionale	Dimetilclortetraciclina	Reazione fototossica esposizione solare
<i>Blank H, Cullen SI, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina o Doxiciclina	Reazione fototossica Esposizione solare
<i>Willis I, Kligman AM et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina	Reazione fototossica lampada ad arco di xeno
<i>Willis I, Kligman AM et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina	Fotosensibilità lampada ad arco di xeno
<i>Kligman AM, Breit R et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina, Clortetraciclina	Reazione fototossica esposizione solare
<i>Schorr WF, Monash S et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Tetraciclina cloridrato vs Dimetilclortetraciclina	Eritema esposizione solare o lampada al quarzo
<i>Harber LC, Tromovitch TA, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina vs Tetraciclina cloridrato	Fotosensibilità esposizione solare e lampada ad arco di carbonio
<i>Orentreich N, Harber et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina	Reazioni fototossiche con fotooncolisi
<i>Cahn M, Levy EJ, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina	Fotosensibilità esposizione artificiale
<i>Cahn M, Levy EJ, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclortetraciclina	Fotosensibilità esposizione solare e lampada UV

STUDI CONDOTTI SUI PAZIENTI

Sono state osservate 204 reazioni in 1727 pazienti trattati con doxiciclina; 25 reazioni in 794 soggetti sottoposti a trattamento con minociclina, 12 reazioni in 1208 pazienti trattati con sareciclina, 34 reazioni in 178 pazienti trattati con DMC, 1 reazione associata a limeciclina e 1 reazione con metaciclina (le ultime due sono state valutate nel registro di farmacovigilanza). La maggior parte degli studi ha incluso pazienti sottoposti a trattamento per l'acne (2403 soggetti e 84 fotoreazioni, di cui 65 reazioni fototossiche, 27 reazioni di fotosensibilizzazione e 1 episodio di eritema solare)^{13,19-29} e patologie infettive: malattia di Lyme³⁰⁻³⁵, diarrea del viaggiatore³⁶, malattia dei veterani del Golfo³⁷ (84 reazioni fotosensibili segnalate in 1421 pazienti). Inoltre, uno studio su pazienti affetti da pterigio e trattati con TC, non ha riportato nessuna reazione in 49 pazienti³⁸, mentre uno studio condotto su pazienti affetti da aneurismi dell'aorta addominale ha evidenziato 11 reazioni di fotosensibilità in 36 pazienti³⁹. Tutte queste reazioni sono state descritte come fotosensibili⁴⁰.

TABELLA 2. STUDI CONDOTTI SU PAZIENTI TRATTATI CON TC PER DIVERSE PATOLOGIE

AUTORI	TIPO DI STUDIO	FARMACO	REAZIONE
Acne			
<i>Pariser DM, Green LJ et al.,</i>	Studio controllato randomizzato	Sareciclina	Eritema
<i>Moore A, Green LJ, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Sareciclina	Fotosensibilità
<i>Leyden JJ, Sniukiene et al.,</i>	Studio controllato randomizzato	Sareciclina	Fotosensibilità
<i>Kus S, Yucelten D, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Sanchez J, Somolinos AL, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Gruber F, Grubiši_c- Greblo H,</i>	Studio non randomizzato e comparativo	Minociclina	Fotosensibilità
<i>Goulden V, Glass D, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Minociclina	Fotosensibilità
<i>Layton AM, Cunliffe WJ</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fototossicità
<i>Hubbell CG, Hobbs ER, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Minociclina	Fototossicità
<i>Hubbell CG, Hobbs ER, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Tetraciclina cloridrato	Fototossicità
<i>Cullen SI</i>	Studio controllato randomizzato	Minociclina	Fototossicità
<i>Cullen SI</i>	Studio controllato randomizzato	Tetraciclina cloridrato	Fototossicità

Tetracicline e fototossicità

<i>Orentreich N, Harber L et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclorettraciclina	Fototossicità
<i>Fuhrman DL, Drowns B et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Dimetilclorettraciclina	Fotosensibilità
Malattia di Lyme			
<i>Velušček M, Bajrović FF, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Ogrinc K, Logar M, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Strl e F, Maraspin V, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Luger SW, Paparone et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Nowakowski J, Nadelman RB, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
<i>Nadelman RB, Luger SW, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
Malattia dei veterani del Golfo			
<i>Donta ST, Engel CC Jr et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
Diarrea del viaggiatore			
<i>Hipskind JE</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
Aneurismi dell'aorta addominale			
<i>Baxter BT, Pearce WH, et al.</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fotosensibilità
Pterigio			
<i>Rua O, Larrayoz IM,</i>	Studio controllato randomizzato	Doxiciclina	Fototossicità

CONCLUSIONI

Occorre maggiore attenzione nel riconoscere e segnalare la comparsa di reazioni fotosensibili, specificando se si siano verificate reazioni fototossiche o fotoallergiche, al fine di determinare il reale rischio di fototossicità correlato a ciascun farmaco. Discriminare tra reali reazioni cutanee, derivanti dall'assunzione di farmaci, e manifestazioni associate ad un'eccessiva esposizione al sole può aiutare ad identificare l'effettivo rischio di fototossicità di ciascuna molecola. È necessario, inoltre, tenere presente che non tutte le TC presentano lo stesso rischio di fototossicità ed informare i pazienti, che necessitano della terapia, di prevenire l'esposizione al sole e di utilizzare creme solari e tessuti protettivi in caso di esposizione prolungata.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32.
2. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, Joo J, Lim HW, Glassman SJ. Drug- induced phototoxicity: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1069-1075.
3. Phototoxic GM. Photoallergic reactions. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. *Contact Dermatitis.* Berlin Heidelberg: Springer; 2011:361-376.
4. PRISMA, <http://www.prisma-statement.org>
5. CONSORT, <http://www.consort-statement.org/>
6. Blank H, Cullen SI, Catalano PM. Photosensitivity studies with demethylchlortetracycline and doxycycline. *Arch Dermatol.* 1968;97 (1):1-2.
7. Frost P, Weinstein GD, Gomez EC. Phototoxic potential of min-ocycline and doxycycline. *Arch Dermatol.* 1972;105(5):681-683.
8. Frost P, Weinstein GD, Gomez EC. Methacycline and demeclocycline in relation to sunlight. *JAMA.* 1971;216(2):326-329.
9. Harber LC, Tromovitch TA, Baer RL. Studies on photosensitivity due to demethylchlortetracycline. *J Invest Dermatol.* 1961;37:189-193.
10. Bjellerup M, Ljunggren B. Double blind cross-over studies on phototoxicity to three tetracycline derivatives in human volunteers. *Photo-dermatol.* 1987;4(6):281-287.
11. Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol.* 1994;130 (3):356-360.
12. Cahn MM, Levy EJ, McMillen JA. Nature and incidence of photosensitivity reactions to demethylchlortetracycline. *Arch Dermatol.* 1961; 84:485-489.
13. Orentreich N, Harber L, Tromovitch TA. Photosensitivity and photoonycholysis due to demethylchlortetracycline. *Arch Dermatol.* 1961; 83:730-737.
14. Dahlen RF, Shapiro SI, Berry CZ, Schreiber MM. A method for evaluating sunscreen protection from longwave ultraviolet. *J Invest Dermatol.* 1970; 165-169.
15. Maibach HI, Epstein J, Sams M. Letter: photosensitive lichenoid eruption associated with demeclocycline. *Arch Dermatol.* 1974;109(1):97-98.
16. Schorr WF, Monash S. Photo-irradiation studies of two tetracyclines tetracycline and demethylchlortetracycline. *Arch Dermatol.* 1963;88 (4):440-444.
17. Willis I, Kligman AM. Diagnosis of photosensitization reactions by the Scotch Tape provocative patch test. *J Invest Dermatol.* 1968;51(2):116-119.
18. Rosén K, Swanbeck G. Phototoxic reactions from some common drugs provoked by a high-intensity UVA lamp. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(3):246-248.

19. Pariser DM, Green LJ, Lain EL, et al. Safety and tolerability of sarecycline for the treatment of acne vulgaris: results from a phase III, multicenter, open-label study and a phase I phototoxicity study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(11):E53-E62.
20. Moore AY, Charles JEM, Moore S. Sarecycline: a narrow spectrum tetracycline for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. *Future Microbiol.* 2019;14(14):1235-1242.
21. Leyden JJ, Sniukiene V, Berk DR, Kaoukhov A. Efficacy and safety of sarecycline, a novel, once-daily, narrow spectrum antibiotic for the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(3):333-338.
22. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(3):215-220.
23. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5):791-797.
24. Gruber F, Grubisic-Greblo H, Kastelan M, Brajac I, Lenkovic M, Zamolo G. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. *J Chemother.* 1998;10: 469-73
25. Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol.* 1996;134(4): 693-695.
26. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline—a dose-related phenomenon. *Exp Dermatol.* 1993;18(5):425-427.
27. Hubbell CG, Hobbs ER, Rist T, White JW Jr. Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 1982;118(12):989-992.
28. Cullen SI, Cohan RH. Minocycline therapy in acne vulgaris. *Cutis.* 1976;17(6):1208-1214.
29. Fuhrman DL, Drowns BV. Demethylchlortetracycline. The clinical aspect of its use in dermatology. *Arch Dermatol.* 1960;82:244-246.
30. Velušček M, Bajrovic FF, Strle F, Stupica D. Doxycycline-induced photosensitivity in patients treated for erythema migrans. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):365.
31. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(21–22):696-701.
32. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection.* 1996;24(1):64-68.
33. Luger SW, Paparone P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):661-667.
34. Nowakowski J, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2 Pt 1):223.
35. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1992;117(4):273-280.

36. Hipskind JE. A prophylactic program to prevent traveler's diarrhea in United States Naval personnel comparing doxycycline and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mil Med.* 1993;158(3):141-144.
37. Donta ST, Engel CCJ, Collins JF, Baseman JB. Benefits and harms of doxycycline treatment for Gulf War veterans' illnesses: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern med.* 2004;141(2):85-94.
38. Rúa O, Larrayoz IM, Barajas MT, Velilla S, Martínez A. Oral doxycycline reduces pterygium lesions; results from a double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *PLoS One.* 2012;7(12):e52696.
39. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, et al. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):1-12.
40. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O. French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1333- 1341.