

Publisert: 19.12.2016

Tetrasykliner og resistens

Utbredt resistensutvikling mot tetrasyklinene globalt har gjort den kliniske nytten av dem betydelig redusert. Det er viktig at tetrasykliner forbeholdes infeksjoner der alternativ behandling ikke er aktuelt.

Tetrasykliner (doksosyklin, lymesyklin, oksytetrasyklin, tetrasyklin, klortetrasyklin, tigesyklin) er bredspektret antibiotika med bakteriostatisk effekt. Effekten er tidsavhengig, det er tiden over minste hemmende konsentrasjon (MIC) som er avgjørende, og ikke maksimalkonsentrasjonen (1, 2).

God etterlevelse er avgjørende for å unngå at resistente bakteriestammer overlever. Tetrasykliner virker antibakterielt på grampositive og gramnegative bakterier, og atypiske bakterier, som blant annet rickettsia, borrelia, coxiella, treponema, klamydia, mykoplasma, plasmodium, kolera- og koleralignede bakterier, brucella og entamøba histolytika, ved at det binder seg til bakteriens ribosomer og hemmer proteinsyntesen. Transporten av tetrasykliner inn i grampositive bakterier er energikrevende, mens transporten inn i gramnegative bakterier innebærer diffusjon gjennom yttermembranens poriner og videre inn ved hjelp av et proteinbærer-system. Resistens mot tetrasyklinene er utbredt og overføres svært ofte gjennom plasmider eller andre mobile genetiske element, som transposoner (små kromosombiter) (1, 3, 4).

Resistens mot tetrasykliner skyldes vanligvis enten ribosomal beskyttelse eller økt effluks (utpumping der bakterien etter opptak av tetrasyklin fjerner det så raskt at det ikke rekker å virke), men kan også skje ved redusert innfluks. Dette skiller seg fra resistens mot mange andre antibiotika, som oftere endres kjemisk eller inaktiveres biologisk av resistente bakterier. Enterobakterier, pseudomonas og proteus er som oftest resistente mot tetrasykliner (1, 3, 4).

Grunnet den utbredte resistensutviklingen mot tetrasyklinene er den kliniske nytten av denne legemiddelgruppen nå betydelig redusert. Tigesyklin er videreutviklet fra tetrasyklinene for å omgå resistensproblemene. Både tetrasykliner og tigesykliner er kjemisk meget stabile og kan derfor påvirke mikrobenes økologiske balanse i naturen. Tetrasykliner er sjelden førstevalgsmidler. Det er viktig at tetrasykliner forbeholdes infeksjoner der alternativ behandling ikke er aktuelt, som for eksempel alvorlige luftveisinfeksjoner der penicillin ikke virker, som ved atypiske pneumonier (mykoplasma, klamydia) og eksaserbasjoner av KOLS og annen kronisk bronkitt og kjønnsykdommer med de atypiske bakteriene (1, 3). Tetrasykliner er førstevalg først ved borreliose stadium II eller III, ikke ved enkeltstående erytema migrans (5). Ved moderat og uttalt akne og roseacea kan det også være indikasjon for tetrasykliner.

Langvarig bruk av bredspektrede antibiotika kan føre til utvikling av resistente organismer og superinfeksjoner. Det er varierende hvor mye informasjon som gis om resistens i de godkjente norske preparatomtalene (SPC) for tetrasyklinene, men kryssresistens er et erkjent problem, noe som innebærer at det ved resistens mot ett legemiddel dannes resistens mot hele legemiddelgruppen (6).

Ved for eksempel uttalt acne vulgaris og ved rosacea er det anbefalt langvarig behandling (inntil tre måneder) med tetrasykliner. Vedvarende antibiotika-eksposisjon bidrar til at resistensgenene stabiliseres i nye vertsceller og etablerer seg i genetiske elementer (plasmider, transposoner, integroner) som lett kan mobiliseres mellom ulike miljø og bakteriearter (7).

Generelt bør man også være tilbakeholden med bruk av bredspektrede antibiotika på grunn av deres omfattende, selektive trykk på normalfloraen. I Norge har man derfor vært særlig opptatt av å begrense bruken av tetrasykliner, kefalosporiner (2. og 3. generasjon), karbapenemer og fluorokinoloner (8).

Det grunnleggende fenomenet at mikrobenes i det lange løp har tilgang til mange andre mikrobers arvmasse, er omtalt i en artikkel i Tidsskrift for den Norske Legeforening fra 2008. Nært beslektede bakterier utveksler lettere genelementer enn fjernt beslektede. Dette betyr at også medisinsk lite aktuelle mikrober kan bidra til resistensutviklingen selv om de selv ikke forårsaker human sykdom, ved at de kan forsyne mer aggressive naboer med resistensgener (9).

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. L1.2.7 Tetrasykliner og glycylysykliner. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 16. november 2016).
2. Yilmaz C, Ozcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux. Biochem. Pharmacol. 2016: (Epub ahead of print).
3. Norsk elektronisk legehåndbok. J01A A - Tetrasykliner. <http://www.legehandboka.no/> (Sist endret: 18. august 2015).
4. Byron May D. Tetracyclines. Version 9.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 2. mars 2016).
5. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Borreliose. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/> (Sist oppdatert: 21. oktober 2016).
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC). <http://www.legemiddelsok.no/>
7. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i primærhelsetjenesten. Antibiotikaresistens. (Sist oppdatert 9. november 2015).
8. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus. Antibiotikaresistens. (Søk: 16. desember 2016).
9. Høiby EA, Vestrheim DF. Bakteriell resistens mot antibiotika Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2452-6.