

Huidverkleuring: nieuwe bijwerking doxycycline

Donkere huidverkleuring tijdens of kort na een doxycyclinekuur kan wijzen op een bijwerking van dit middel: hyperpigmentatie. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving tot nog toe zes meldingen van deze bijwerking.

Auteurs **Tim Smeets** en **Florence van Hunsel**

Doxycycline werkt tegen zowel grampositieve, gramnegatieve als andere gevoelige micro-organismen. Het wordt toegepast bij bijvoorbeeld luchtweginfecties, acne, de ziekte van Lyme en Q-koorts [1]. Lareb ontving tot nog toe zes meldingen van hyperpigmentatie bij het gebruik van doxycycline.

Hyperpigmentatie is een donkere huidverkleuring, vaak door een verhoogde melanineconcentratie in de epidermis. De epidermis bestaat voornamelijk uit één type cel: de keratinocyt. Behalve de keratinocyten bevinden zich in de epidermis ook melanocyten. Dit zijn pigmentcellen in de basale cellaag, die melanine produceren. Melanine bepaalt grotendeels de huidskleur en beschermt tegen zonlicht [2].

De productinformatietekst van doxycycline meldt dat irreversibele verkleuring van tanden en bij langdurige toediening bruinzwarte macroscopische verkleuring van de schildklier kunnen optreden. Verder wordt gewaarschuwd voor fotosensibiliteit, die zich manifesteert als een zonnebrandreactie [1]. Hyperpigmentatie van de huid wordt niet specifiek vermeld.

Meldingen Lareb

Hieronder volgt een nadere beschrijving van de zes meldingen van hyperpigmentatie (zie ook de tabel). Bij twee meldingen trad de hyperpigmentatie op bij een langdurige behandeling van Q-koorts met hoge dosering doxycycline (driemaal daags 100 mg), respectievelijk na negen en tien maanden voor meldingen A en B. Deze dosering is hoger dan de aanbevolen dosering volgens de

richtlijn van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (eenmaal daags 200 mg) [3].

Bij de andere meldingen traden de bijwerkingen op na kortdurend gebruik of na het voltooien van de behandeling. Zo is de latentietijd bij melding E (eenmaal daags 100 mg) twee dagen na de start. Bij meldingen C en D is er respectievelijk behandeld met 100 mg gedurende negen en acht dagen en is er hyperpigmentatie opgetreden vier en twee dagen na stoppen van doxycycline.

Voor zover bekend hebben drie patiënten de bijwerking ontwikkeld onder invloed van zonlicht. Patiënten C en D zijn na de kuur blootgesteld aan zonlicht en patiënt F is tijdens de rosaceabehandeling blootgesteld aan zonlicht.

Van de zes meldingen zijn twee patiënten hersteld of herstellende na staken van de behandeling. Patiënt F meldde dat zijn huid al was geïrriteerd door metronidazolcrème (comedicatie). De bruine huidverkleuring lijkt op te treden na een week gelijktijdig gebruik met doxycycline.

Mechanisme

Hyperpigmentatie is een bekende bijwerking van minocycline, een andere tetracycline. Dat maakt een dergelijke bijwerking ook aannemelijk bij doxycycline [4]. Er zijn vele casussen bekend van hyperpigmentatie door minocycline, waarbij bijvoorbeeld tanden, huid, schildklier, nagels, conjunctiva en zelfs botten waren aangedaan [4-6]. Ook bij tetracycline werd pigmentatie van tanden, nagels en huid beschreven [7-9].

HYPERPIGMENTATIE IS EEN DONKERE HUIDVERKLEURING, VAAK DOOR EEN VERHOOGDE MELANINECONCENTRATIE IN DE EPIDERMIS.

Foto met permissie overgenomen uit *The Surgeon*



Er zijn drie typen minocyclinegeïnduceerde huidpigmentatie. Type 1 is blauwzwarte pigmentatie in gebieden van verlittekening of ontsteking. Type 2 betreft blauwzwarte/-bruine pigmentatie op gezonde huid van ledematen. Bij deze typen zijn in de dermis minocycline en metabolieten van minocycline geïdentificeerd in vrije vorm dan wel gechelateerd aan ijzer of ferritine. Type 3 is een *muddy-brown* verkleuring van aan de zon blootgestelde lichaamsgebieden, met een toename van melanine en melanine-minocyclinecomplexen in keratinocyten en melanoocyten. Typen 1 en 2 lijken reversibel, hoewel er wel lange hersteltijden zijn gemeld na staken van minocycline. Type 3 komt zelden voor, maar de hyperpigmentatie is mogelijk blijvend [4].

Bij doxycycline is hyperpigmentatie eerder beschreven bij chronisch misbruik door een psychotische patiënt [10]. Histopathologisch onderzoek toonde dat hyperpigmentatie optrad in keratinocyten en macrofagen in de dermis. Verder is in de aangedane huid ook doxycycline aangetoond.

Opvallend is dat bij meldingen C en D ook na de behandeling hyperpigmentatie optrad. Mogelijk komt dit door de eliminatiehalfwaardetijd van 18-22 uur en depositie van doxycycline in de dermis. Ook de literatuur beschrijft een casus van donkere nagelverkleuring nadat langdurige behandeling met

doxycycline was gestaakt [11]. Verder ondersteunen meldingen van hyperpigmentatie bij doxycycline uit de WHO-bijwerkingendatabase een causale relatie [12].

Waarom huidverkleuring bij minocycline vaker lijkt voor te komen dan bij doxycycline, is onduidelijk. Mogelijk wordt minocycline in het buitenland vaker langdurig voorgeschreven bij bijvoorbeeld acne of rosacea. Minocycline is lipofieler, waardoor de plasma- en weefselpenetratie hoger is. Tot slot wordt minocycline in tegenstelling tot doxycycline omgezet in meerdere metabolieten, die ook zijn geïdentificeerd in de dermis bij patiënten met minocyclinegeïnduceerde hyperpigmentatie [4].

Conclusie

Hyperpigmentatie is een bekende bijwerking van minocycline, maar is ook beschreven als (zeldzame) bijwerking van andere tetracyclines, waaronder doxycycline. Blootstelling aan zonlicht lijkt een risico, zelfs enkele dagen na het afronden van de behandeling. Een langdurige behandeling met hoge doseringen en een huid die beschadigd is door bijvoorbeeld een ontsteking of zonverbranding, worden in de literatuur beschreven als risicofactoren. Donkere huidverkleuring tijdens of kort na behandeling met doxycycline kan dus wijzen op hyperpigmentatie als bijwerking. ■

OPVALLEND IS DAT HYPERPIGMENTATIE OOK OPTRAD NA STAKEN VAN DOXYCYCLINE

Tim Smeets is apotheker en dr. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie kan gericht worden aan Florence van Hunsel, f.vanhunsel@lareb.nl of 073-6469700.

Zie voor literatuurreferenties: pw.nl.

Zes meldingen van huidverkleuring bij gebruik van doxycycline

melder	geslacht, leeftijd	geneesmiddel, indicatie	comedicatie	bijwerking	latentietijd, actie met geneesmiddel, herstel patiënt
A internist	man, 73 jaar	doxycycline 100 mg 3 dd 1, Q-koorts	levothyroxine, nebulolol, acetylsalicylzuur, esomeprazol, atorvastatine	hyperpigmentatie huid	negen maanden, gestopt, niet hersteld op moment van melden
B internist	man, 76 jaar	doxycycline 100 mg 3 dd 1, Q-koorts	ferrofumaraat, azathioprine, prednisolon, hydroxychloroquine, celecoxib, simvastatine, acetylsalicylzuur, omeprazol, dutasteride/tamsulosine	hyperpigmentatie huid	tien maanden, gestopt, niet hersteld op moment van melden
C huisarts	vrouw, 31 jaar	doxycycline 100 mg, luchtweginfectie	perindopril	hyperpigmentatie huid	vier dagen na stop kuur, niet van toepassing, onbekend
D apotheker	man, 62 jaar	doxycycline 100 mg 1 dd 1, infectie	onbekend	pigmentatie-aandoening, reactie op zonlicht	twee dagen na stop kuur, niet van toepassing, niet hersteld op moment van melden
E apotheker	vrouw, 69 jaar	doxycycline 100 mg 1 dd 1, luchtweginfectie	onbekend	huidverkleuring	twee dagen, gestopt, hersteld
F patiënt	man, 42 jaar	doxycycline, onbekende sterkte 1 dd 1, rosacea	metronidazol	huidirritatie, hyperpigmentatie huid	onbekend, gestopt, herstellende

Literatuur

- 1 Folder 'De huid'. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (version date: 31-12-2003, access date: 25-2-2015) <http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/huid.htm>.
- 2 KNMP. Informatorium Medicamentorum. (version date: 2015, access date: 25-2-2015) <https://kennisbank.knmp.nl/>.
- 3 SmPC Doxycycline. (version date: 12-4-2012, access date: 25-2-2015) <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15344.pdf>.
- 4 LCI-richtlijn Q-koorts. (version date: 4-5-2011, access date: 25-2-2015 BC) http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Q_koorts.
- 5 Eisen D, Hakim MD. Minocycline-induced pigmentation. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18(6):431-40.
- 6 Pandit S, Hadden W. Black pigmentation of bone due to long-term minocycline use. *Surgeon* 2004;2(4):236-7.
- 7 LaPorta VN, Nikitakis NG, Sindler AJ, Reynolds MA. Minocycline-associated intra-oral soft-tissue pigmentation: clinicopathologic correlations and review. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):119-22.
- 8 Hawfield W, Goodrich R, Warren S, Morrell D. Trauma-induced cutaneous pigmentation from tetracycline: a case report. *Pediatr Dermatol* 2004;21(2):164-6.
- 9 Conchie JM, Munroe JD, Anderson DO. The incidence of staining of permanent teeth by the tetracyclines. *Can Med Assoc J* 1970;103(4):351-6.
- 10 Adisen E, Gurer MA, Erdem O. Tetracycline/doxycycline-induced cutaneous depressed pigmentation. *Int J Dermatol* 2006;45(10):1245-7.
- 11 Bohm M, Schmidt PF, Lodding B, Uphoff H, Westermann G, Luger TA, Bonsmann G, Metze D. Cutaneous hyperpigmentation induced by doxycycline: histochemical and ultrastructural examination, laser microprobe mass analysis, and cathodoluminescence. *Am J Dermatopathol* 2002;24(4):345-50.
- 12 Akcam M, Artan R, Akcam FZ, Yilmaz A. Nail discoloration induced by doxycycline. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):845-6.
- 13 WHO Global Individual Case Safety Reports database (VigiLyze). (version date: 2015, access date: 2015) <https://vigilyze.who-umc.org> (geen openbare toegang).