

Achterliggend mechanisme van fototoxiciteit bij fluorchinolonen

D.A. Appelo, S.N. Bouwman,
J. Diepstraten, W.L. Diemont,
H.J. Derijks

Structurele veranderingen bij fluorchinolonen om de werkzaamheid te verbeteren, hebben ertoe geleid dat bijwerkingen als fototoxiciteit frequenter voorkomen. De mate van fototoxiciteit hangt samen met substituenten op posities 5 en 8 van het fluorchinolonskelet. Preventieve maatregelen omvatten het vermijden van UVA-straling en het 's avonds toedienen van het fluorchinolon.

Fluorchinolonen hebben een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van Gram-negatieve infecties. Kennis over de chemische structuur van deze farmaca heeft het mogelijk gemaakt het werkingspectrum van nieuwe middelen te verbreden tot Gram-positieve en zelfs anaërobie micro-organismen.

Deze structurele veranderingen hebben echter ook hun weerslag gehad op het bijwerkingenprofiel [1]. De meest voorkomende bijwerkingen van de fluorchinolonen zijn reacties van het maag-darmkanaal (diarree), het centrale zenuwstelsel (hoofdpijn, verwardheid, duizeligheid) en de huid. Soms treden ook ernstige bijwerkingen op zoals fototoxiciteit, hepatotoxiciteit en cardiotoxiciteit [2, 3]. Fototoxiciteit is een van de bijwerkingen die bij de nieuwere generaties fluorchinolonen vaker voorkomen. Deze voor de patiënt vervelende bijwerking manifesteert zich in een snelle start van een verbrandingsgevoel en oedeemvorming. In verband met de optredende fototoxiciteit is in 1990 fleroxacin zelfs van de markt gehaald [4].

Fototoxiciteit is reversibel en te voorkomen door het nemen van een aantal eenvoudige maatregelen. Er zijn echter ook aanwijzingen dat veelvuldige blootstelling aan UV-straling tijdens het gebruik van fluorchinolonen kan leiden tot fotomutageniteit [2].

Fotosensitiviteit

Fotosensitiviteit is een proces waarbij normaal onschuldige straling (UVA, UVB en zichtbaar licht) leidt tot abnormaal hoge reactiviteit van een biologisch substraat, ook wel een *fotosensitizer* genoemd [2, 5]. Uit klinische gegevens blijkt dat fotosensitiviteit ten gevolge van fluorchinolonen voorkomt bij 0,5-3,0% van de patiënten [6]. Er zijn twee vormen van fotosensitiviteit:

- fototoxiciteit: niet-allergische huidreacties die overeenkomen met het verbranden van de huid door de zon;
- fotoallergie: allergische huidreacties waarbij activering van het immuunsysteem een rol speelt.

Bij fluorchinolonen worden vooral fototoxische reacties gezien. Anders dan bij fotoallergische reacties, kan de fototoxiciteit zich al na de initiële blootstelling manifesteren [5, 7].

Pathofysiologie van fototoxiciteit

Ieder fluorchinolon bezit een chromofoor: een structuur die licht van een specifieke golflengte opvangt en

absorbeert. Onder invloed van UVA-straling kan binnen de chromofoor een elektron vanuit zijn grondtoestand naar een hoger energieniveau worden gebracht. Meestal valt zo'n 'aangeslagen' elektron zeer snel weer terug in zijn stabielere grondtoestand. Bij deze snelle terugval is de tijd te kort om een fototoxische reactie te veroorzaken. Het is echter ook mogelijk dat een aangeslagen elektron niet direct terugvalt naar zijn grondtoestand, maar een enigszins stabiel intermediair vormt (een zogenaamd triplet), waardoor er voldoende tijd beschikbaar is voor het initiëren van fototoxiciteit.

Een aangeslagen fluorchinolon kan op twee manieren weefselschade induceren. Op de eerste plaats kan het zijn energie overdragen op een zuurstofmolecule (figuur 1), waardoor er een aangeslagen, zeer reactief zuurstofmolecule ontstaat, dat verschillende celonderdelen kan oxideren en zo weefselschade kan veroorzaken [2, 8, 9]. Daarnaast kan het aangeslagen fluorchinolon een fluoratoom afsplitsen [10], waardoor een zeer reactief fluorchinolonradicaal ontstaat, dat kan reageren met verschillende celcomponenten [11, 12]. Bij het uiteenvallen ontstaan verschillende fotoproducten en de vrijgekomen energie slaat een zuurstofmolecule aan. Het zuurstofradicaal zorgt uiteindelijk voor de vorming van een uiterst toxische hydroxylradicaal, met als gevolg: oxidatieve schade aan DNA en andere biomoleculen [2, 9, 13-15]. Naast weefselschade wordt vaak een ontstekingsreactie gezien die het directe gevolg is van de weefselschade [16].

Klinische studies en WHO-gegevens

Uit diverse klinische studies is gebleken dat de fluorchinolonen onderling verschillen in de mate waarin ze fototoxiciteit veroorzaken. De structuur-toxiciteitsrelatie op basis van de resultaten uit deze onderzoeken en andere literatuur is weergegeven in figuur 2 [17]. Tevens is uit de database van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de melding fototoxiciteit bij het gebruik van fluorchinolonen opgevraagd. De gegevens van de WHO-database zijn weergegeven in figuur 3. Op basis van deze gegevens kan gesteld worden dat bij de meeste fluorchinolonen fototoxiciteit vaker wordt gemeld dan bij andere geneesmiddelen.

Relatie met structuur

De mate van fototoxiciteit is afhankelijk van de substituenten op zowel positie 5 als positie 8 van het chino- →

lonskelet (figuur 2) [18]. Halogenering van positie 8 leidt tot ernstigere reacties van de huid, in vergelijking met 8-methoxyderivaten [19-21]. Het hoge risico van fleroxacin ($X_8 = CF$) op fototoxiciteit, zoals gerapporteerd door de WHO, onderbouwt de reeds genoemde verhouding tussen de aanwezige substituenten en het optreden van fototoxiciteit (figuur 2 en 3). De structuur-toxiciteitsrelatie voor de substituent op positie 5 valt tevens te rijmen met de veelvuldige rapportage van fototoxiciteit ten gevolge van grepafloxacin ($R_5 = CH_3$).

In recent onderzoek is ook positie 1 in verband gebracht met fototoxiciteit [22]. Op dit moment is er echter te weinig *evidence* om hieraan conclusies te verbinden. Te bedenken valt, dat in theorie elke substituent die het makkelijker maakt het fluorchinolon in aangeslagen toestand te brengen, een hoger risico op fototoxiciteit oplevert.

Andere risicofactoren

De manier waarop verschillende fluorchinolonen kunnen leiden tot fototoxiciteit, is sterk afhankelijk van onder andere de lokale concentratie van het fluorchinolon (en derhalve de dosering hiervan), de nabijheid van het benodigde substraat, de heersende pH, de aanwezigheid van zuurstof en enkele interindividuele verschillen zoals leeftijd en huidtype (hoe meer pigmentatie, des te kleiner de kans op fototoxiciteit) [2].

Belangrijke aspecten voor het daadwerkelijk fototoxisch zijn van een willekeurig molecuule zijn de lokalisatie ervan in het lichaam en de toegankelijkheid van de cellen die het doelwit zijn van toxiciteit. Zo kunnen zuurstofradicalen hun werking in een cel enkel uitvoeren indien zij ook daadwerkelijk in die cel geproduceerd zijn. Derhalve zijn celpermeatie, hydrofobie, metabolisme en de hieruit volgende subcellulaire lokalisatie kritieke factoren voor het al dan niet optreden van fototoxiciteit [2].

Preventie

Veelal is de fototoxische schade mild, reversibel en klinisch behandelbaar, waardoor het brede spectrum en de effectiviteit van het antibioticum bij een infectie zwaarder wegen dan de bijwerkingen.

Het is echter belangrijk de patiënt op de hoogte te brengen van het risico van contact met UV-straling. Het voorkómen van direct contact kan gerealiseerd worden door het gebruik van beschermende kleding en zonne-crème. Tevens is het raadzaam de dosering 's avonds toe te dienen. Men dient zich te realiseren dat ook op een bewolkte dag bescherming nodig is [5, 16].

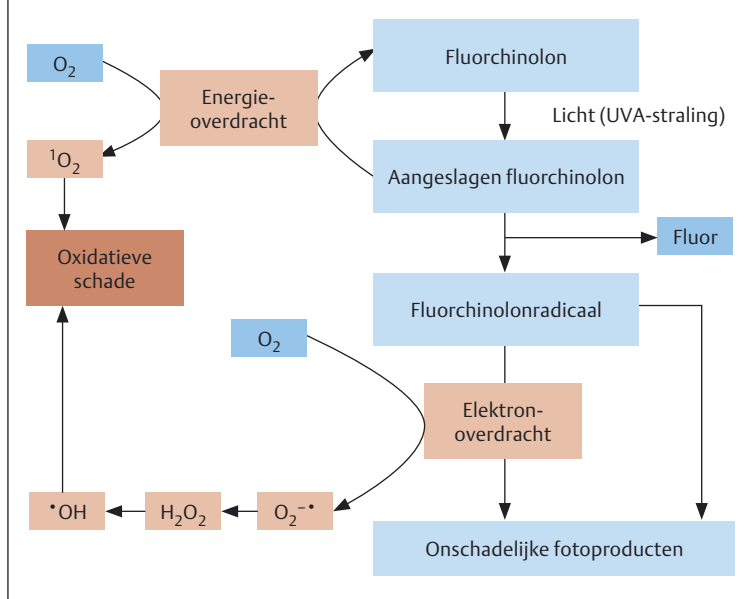
Mochten bovenstaande maatregelen niet toereikend zijn, dan dient het gebruik van het fluorchinolon gestaakt te worden. Eventueel kan, zo mogelijk, overwogen worden over te stappen op een fluorchinolon met een lagere fototoxische potentie.

Beschouwing

Veelvuldiger voorschrijven zal de incidentie van fototoxiciteit doen toenemen. Voorschrijvers en apothekers zullen zich hier bewust van moeten zijn en dienen de patiënten goed in te lichten over de risico's van fluorchinolonen en de eventuele preventieve maatregelen. Apothekers kunnen hiervoor zorgen door dit onderwerp op FTO en/of FTTO te bespreken met de voorschrijvers ●

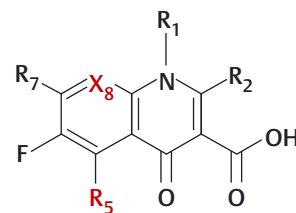
Figuur 1

Fototoxiciteitsmechanisme van fluorchinolonen



Figuur 2

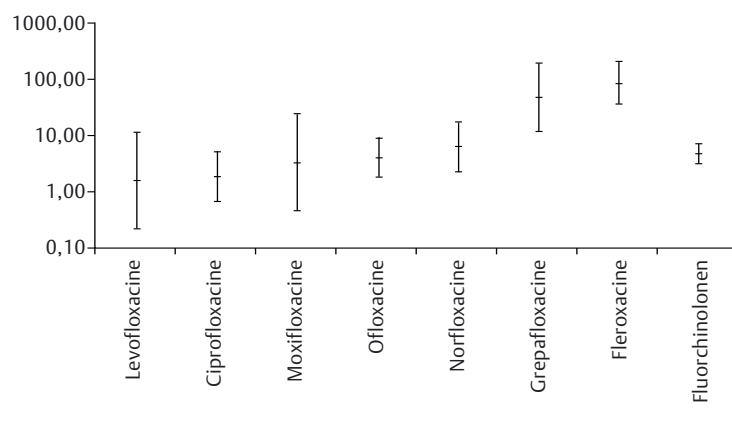
Relatie tussen structuur van fluorchinolonen en toxiciteit



Mate van toxiciteit bij R_5 :
 $CH_3 \gg H > NH_2$;
 mate van toxiciteit bij X_8 :
 $CF \gg CCl > N > CH > COCH_3, CCF$.

Figuur 3

Reporting odds ratio's voor fototoxiciteit voor enkele fluorchinolonen, gebaseerd op de WHO-databank voor bijwerkingen



VERANTWOORDING

D.A. Appelo, S.N. Bouwman, J. Diepstraten: studenten, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

W.L. Diemont: internist, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch. H.J. Derijks: apotheker, junior universitair docent, Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

Correspondentie: mevr. drs. D.A. Appelo, d.a.appelo@students.uu.nl.

De weergave en interpretatie van de WHO-data vallen onder verantwoordelijkheid van de schrijvers en mogen onder geen beding worden beschouwd als een officieel standpunt van de WHO.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Natsch S, Kasteren van MEE, Kullberg BJ. Voorzichtig inzetbaar in de tweede lijn. De plaats van nieuwe fluorochinolonen. *Pharm Weekbl.* 1999;134(37):1282-8.
- 2 Quintero B, Miranda MA. Mechanisms of photosensitization induced by drugs: a general survey. *Ars Pharmaceutica.* 2000;41(1):27-46.
- 3 De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones: an overview on mechanistic aspects. *Curr Med Chem.* 2001;8(4):371-84.
- 4 Leone R, Venegoni M, Motola D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf.* 2003;26(2):109-20.
- 5 Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med.* 1998;158(18):1993-2000.
- 6 Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Saf.* 1995;13(6):343-58.
- 7 Shimoda K. Mechanisms of quinolone phototoxicity. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:369-73.
- 8 Bilski P, Martinez LJ, Koker EB, Chignell CF. Photosensitization by norfloxacin is a function of pH. *Photochem Photobiol.* 1996;64(3):496-500.
- 9 Condorelli G, De Guidi G, Giuffrida S, et al. Molecular mechanisms of photosensitization induced by drugs. XII. Photochemistry and photosensitization of rifloxacin: an unusual photodegradation path for the antibacterials containing a fluoroquinolone-like chromophore. *Photochem Photobiol.* 1999;70(3):280-6.
- 10 Sortino S, Condorelli G, De Guidi G, Giuffrida S. Molecular mechanism of photosensitization. XI. Membrane damage and DNA cleavage photoinduced by enoxacin. *Photochem Photobiol.* 1998;68(5):652-9.
- 11 Martinez LJ, Li G, Chignell CF. Photogeneration of fluoride by the fluoroquinolone antimicrobial agents lomefloxacin and fleroxacin. *Photochem Photobiol.* 1997;65(3):599-602.
- 12 Martinez LJ, Sik RH, Chignell CF. Fluoroquinolone antimicrobials: singlet oxygen, superoxide and phototoxicity. *Photochem Photobiol.* 1998;67(4):399-403.
- 13 Fasani E, Profumo A, Albini A. Structure and medium-dependent photodecomposition of fluoroquinolone antibiotics. *Photochem Photobiol.* 1998;68(5):666-74.
- 14 Snyder RD, Cooper CS. Photogenotoxicity of fluoroquinolones in Chinese hamster V79 cells: dependency on active topoisomerase II. *Photochem Photobiol.* 1999;69(3):288-93.
- 15 Quedraogo G, Morliere P, Bazin M, et al. Lysosomes are sites of fluoroquinolone photosensitization in human skin fibroblasts: a microspectrofluorometric approach. *Photochem Photobiol.* 1999;70(2):123-9.
- 16 Wainwright NJ, Collins P, Ferguson J. Photosensitivity associated with antibacterial agents. *Drug Saf.* 1993;9(6):437-40.
- 17 Boccumini LE, Fowler CL, Campbell TA, et al. Photoreaction potential of orally administered levofloxacin in healthy subjects. *Ann Pharmacother.* 2000;34(4):453-8.
- 18 Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):352-64.
- 19 Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33(4):685-706.
- 20 Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(10):2217-23.
- 21 Rosen JE, Chen D, Prahald AK, et al. A fluoroquinolone antibiotic with a methoxy group at the 8 position yields reduced generation of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine after ultraviolet-A irradiation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;145(2):381-7.
- 22 Hayashi N, Nakata Y, Yazaki A. New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):799-803.