

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Meissner PE et al. Safety of the methylene blue plus chloroquine combination in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young children of Burkina Faso. <i>Malar J</i> 2005;4:45-54.	studie n=24	181 Afrikaanse kinderen, waarvan 24 G6PD-deficiënt, (6-59 maanden; ongecompliceerde falciparum malaria; lichaamstemperatuur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; geen anemie of andere ziekten; geen comedicatie die hemolyse kan veroorzaken bij G6PD-deficiëntie) werden behandeld met chloroquine totaal 25 mg/kg in 3 dagen, gevolgd door methylthionine 4 mg/kg per dag gedurende 3 dagen. Er trad geen ernstige hemolyse op en er was geen significant verschil in gemiddelde hemoglobineconcentraties tussen G6PD-deficiënte en G6PD-normale kinderen. De auteurs geven aan dat hun resultaten gecombineerd met die van ref. 2, betekenen dat het risico op hemolyse bij behandeling met methylthionine voor G6PD-deficiënte Afrikaanse personen lager is dan 3%. Standaarddoseringen van methylthionine lijken veilig te zijn in G6PD-deficiënte Afrikaanse kinderen met vooral type III-deficiëntie.
ref. 2 Mandi G et al. Safety of the combination of chloroquine and methylene blue in healthy adult men with G6PD deficiency from rural Burkina Faso. <i>Trop Med Int Health</i> 2005;10:32-8.	studie n=74	74 gezonde Afrikaanse G6PD-deficiënte mannen (17-66 jaar, geen comedicatie die hemolyse kan veroorzaken, 60 geïnfecteerd met <i>P. falciparum</i>) kregen chloroquine totaal 1,5 g en methylthionine 2 mg/kg 2x per dag gedurende 3 dagen. Er trad geen hemolyse en afname van hemoglobine-niveaus op. Op basis van deze gegevens hebben de auteurs berekend dat het risico op levensbedreigende hemolyse voor type III G6PD-deficiënte volwassenen lager is dan 5%. Standaarddoseringen van methylthionine lijken veilig te zijn in G6PD-deficiënte Afrikaanse populaties met vooral type III-deficiëntie. Bij hogere doses methylthionine (7 mg/kg iv) is wel hemolytische anemie gerapporteerd (Goluboff, 1961).
ref. 3 Bilgin H et al. Methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 1998;42:594-5.	casus n=1	26-jarige patiënte ontwikkelde methemoglobinemie tijdens laparoscopie m.b.v. methylthionine. Herstel trad op na behandeling met ascorbinezuur. G6PD-niveaus bleken verlaagd in de patiënt.
ref. 4 Karadsheh NS et al. Metoclopramide-induced methemoglobinemia in a patient with co-existing deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADH-cytochrome b5 reductase: failure of methylene blue treatment. <i>Haematologica</i> 2001;86:659-60.	casus n=1	Een patiënt (Jordaanse man, nierfunctiestoornis, gedurende 2 dagen behandeld met 10 mg/dag metoclopramide) ontwikkelde hemolyse na behandeling met methylthionine 60 + 40 mg iv + ascorbinezuur 150 mg/8 uur. De patiënt is overleden. Patiënt bleek NADH cytochrom b5 reductase deficiënt en G6PD-deficiënt.
ref. 5 Gauthier TW. Methylene blue induced hyperbilirubinemia in neonatal G6PD deficiency. <i>J Matern Fetal Med</i> 2000;9:252-4.	casus n=3	3 premature neonaten krijgen hemolyse na prenatale blootstelling aan methylthionine. Herstel treedt op na wisseltransfusies. Bij 2 neonaten kon G6PD-deficiëntie worden vastgesteld. NB: De neonaten waren Afro-Amerikaans en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 6 Beutler E. G6PD deficiency. <i>Blood</i> 1994;84:3613-36.	review	Methylthionine en tolonium dienen vermeden te worden door patiënten met G6PD-deficiëntie.

Opmerkingen:

- Methylthionine en tolonium worden o.a. gebruikt voor behandeling van methemoglobinemie. Voor deze behandeling is normaal G6PD een voorwaarde.
- Prevalentie G6PD-deficiëntie: ca. 400 miljoen mensen wereldwijd. Type II en type III zijn met name hoog bij bevolkingsgroepen oorspronkelijk afkomstig uit Afrika, Azië, het Mediterrane gebied of het Midden-Oosten. Type I-deficiëntie is zeldzaam.
- De reviews *Guchelaar HJ. Pharm Sel 1996;12:62-5* en *Cisci G. Pharm Weekbl 2004;139:872-8* zijn niet in het statusrapport opgenomen, omdat deze zijn gebaseerd op de review *Beutler, 1994*.

Risicofactoren	koorts, infecties, prenatale periode (zwangere G6PD-deficiënte vrouwen), neonatale periode, eten van tuinbonen, mogelijk gebruik van henna
Incidentie	< 3% voor personen met type III G6PD-deficiëntie (bij behandeling met methylthionine 4 mg/kg per dag gedurende 3 dagen)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen			26 juni 2007
G6PD-deficiëntie zonder chronische anemie (type II/III):	Ja	Ja	
G6PD-deficiëntie met chronische anemie (type I):	Ja	Ja	

G6PD-deficiëntie zonder chronische anemie (type II/III):

Actie Balie	<ul style="list-style-type: none"> - Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervoluitgifte: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	<ul style="list-style-type: none"> - Attendeer de voorschrijver op het mogelijk optreden van acute hemolyse en adviseer de voorschrijver om, indien mogelijk, een alternatief voor te schrijven volgens de vigerende richtlijnen. - Indien alternatief niet mogelijk is: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Voorschrijver	<ul style="list-style-type: none"> - Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. - Indien alternatief niet mogelijk is: adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen.
Actie Ziekenhuisapothek	Idem als apotheker.

G6PD-deficiëntie met chronische anemie (type I):

Actie Balie	<ul style="list-style-type: none"> - Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervoluitgifte: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	<ul style="list-style-type: none"> - Attendeer de voorschrijver op het met hoge waarschijnlijkheid optreden van acute hemolyse en verergering van anemie en adviseer de voorschrijver om een alternatief voor te schrijven volgens de vigerende richtlijnen. Indien alternatief niet mogelijk is: adviseer de voorschrijver om preventief behandeling van hemolytische anemie te starten. - Indien toch wordt afgeleverd: adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Voorschrijver	<ul style="list-style-type: none"> - Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. - Indien alternatief niet mogelijk is: start preventief behandeling van hemolytische anemie en/of adviseer de patiënt om bij optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen.
Actie Ziekenhuisapothek	Idem als apotheker.