

G6PD-deficiëntie: primaquine

191

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Krudsood S et al. Safety and tolerability of elubiquine (bulaquine, CDRI 80/53) for treatment of Plasmodium vivax malaria in Thailand. Korean J Parasitol. 2006;44:221-8.	studie n=4	71 patiënten (4 G6PD-deficiënt, 61-51 jaar, comedicaatie niet uitgesloten) kregen chloroquine 1,5 g in 3 dagen, gevolgd door primaquine 30 mg/dag gedurende 7 dagen. Bij de 4 G6PD-deficiënte patiënten was de hematocriet significant gedaald op dag 7, 8 en 9. De gemiddelde hematocriet bedroeg 20% op dag 8. Na dag 8 herstelde de hematocriet zich. Daling van de hematocriet werd niet waargenomen bij G6PD-normale patiënten en bij 3 G6PD-deficiënte patiënten, die met elubiquine i.p.v. primaquine behandeld werden. NB: De patiënten waren Thais en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 2 Buchachart K et al. Effect of primaquine standard dose in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:720-6.	studie n=22	364 patiënten (12-60 jaar), waarvan 22 type III G6PD-deficiënte mannen, werden behandeld met chloroquine (totaal 1,5 g gedurende 3 dagen), gevolgd door primaquine 15 mg/dag gedurende 14 dagen. Er traden geen ernstige bijwerkingen, waaronder ernstige hemolyse op. Hematocriet was significant lager op dag 7 en 14 voor de G6PD-deficiënte patiënten. Bloedtransfusie was niet nodig voor de G6PD-deficiënte patiënten, wel voor 3 G6PD-normale patiënten. Behandeling met primaquine bij de Mahidol-variant (type III) van G6PD-deficiëntie is relatief veilig.
ref. 3 Myat-Phone-Kyaw et al. The use of primaquine in malaria infected patients with red cell G6PD deficiency in Myanmar. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994;25:710-3.	studie n=22	63 Birmese patiënten, waarvan 22 G6PD-deficiënt, werden behandeld met kinine 1,8 g/dag gedurende 7 dagen. 32 patiënten (1x ernstige G6PD-deficiëntie, 9x milde G6PD-deficiëntie, 12x geen deficiëntie) kregen vervolgens eenmalig 45 mg primaquine. 31 patiënten (1x ernstige G6PD-deficiëntie, 11x milde G6PD-deficiëntie, 19x geen deficiëntie) kregen vervolgens primaquine 45 mg/wk gedurende 8 weken. Bij geen van de patiënten trad hemolyse op.
ref. 4 Bangchang KN et al. Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patients with vivax malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88: 220-2.	studie n=13	26 patiënten (19-35 jaar, mannen, geen comedicaatie), waarvan 13 G6PD-deficient, werden behandeld met chloroquine (3 dagen; totaal 1,5 g), gevolgd door primaquine 15 mg/dag gedurende 14 dagen. Hemolyse trad op bij alle G6PD-deficiënte patiënten, maar de ernst (<20%, >20%) was niet afhankelijk van de plasmaconcentratie van primaquine of het G6PD-niveau. Hemolyse trad niet op bij de G6PD-normale patiënten. NB: De patiënten waren Thais en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 5 Khoo KK et al. The treatment of malaria in G6PD deficient patients in Sabah. Ann Trop Med Parasitol 1981;6:591-5.	studie n=47	47 Maleisische G6PD-deficiënte patiënten werden verdeeld over 2 behandelmethodes: a: chloroquine (1,5 g in 3 dagen), b: chloroquine (1,5 g in 3 dagen) + primaquine (75 mg in 3 dagen of 15 mg/dag gedurende 14 dagen). In groep b (n=23) trad hemolyse op bij 7 van de 16 patiënten met volledige G6PD-deficiëntie. 5 patiënten werden behandeld met bloedtransfusie, 2 ontwikkelden acuut nierfalen. Er werd geen hemolyse waargenomen in groep a. Malaria als oorzaak van de hemolyse kon worden uitgesloten.
ref. 6 Chan TK et al. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J 1976;2:1227-9.	studie n=10	Rode bloedcellen afkomstig van 10 G6PD-deficiënte personen (4x type II (Canton variant), 1x type III (B(-)Chinees), 1x G6PD Hong Kong-Pokfulam, 4x variant onbekend) werden gelabeld met radioactief natriumchromaat en getransfuseerd in gezonde vrijwilligers. Na 5-10 dagen werd primaquine 15-45 mg/dag toegediend gedurende 7-10 dagen. De $t_{1/2}$ van de gelabelde G6PD-deficiënte rode bloedcellen werd bepaald. Primaquine verlaagde de $t_{1/2}$ van de G6PD-deficiënte rode bloedcellen van 19-28 dagen naar 3-5 dagen, onafhankelijk van de G6PD-variant.

ref. 7 Carr ME Jr et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in two returning Operation Iraqi Freedom soldiers who developed hemolytic anemia while receiving primaquine prophylaxis for malaria. <i>Mil Med</i> 2005;170:273-6.	casus n=2	Twee mannelijke soldaten ontwikkelen hemolyse na toediening van primaquine als profylaxe (patiënt 1: 22 jaar, comedicaatie paracetamol; patiënt 2: 30 jaar, comedicaatie ibuprofen). Beide soldaten bleken G6PD-deficiënt te zijn. Ze herstelden na stopzetten van primaquine en conservatieve behandeling. NB: Patiënt 1 was Afro-Amerikaans en had dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 8 Sukumar S et al. G6PD gene mutations in India producing drug-induced haemolytic anaemia. <i>Br J Haematol</i> 2002;116:671-2.	casus n=9	9 patiënten met G6PD-deficiëntie (6x type II (Mediterrane variant), 2x Orissa variant, 1x type III (Kerala-Kalyan variant); leeftijd 8-40 jaar) ontwikkelen hemolyse na gebruik van primaquine (0,75 mg/kg voor kinderen en 45 mg voor volwassenen; frequentie dosering niet vermeld) voor malaria met koorts. Van de patiënten met de Mediterrane variant herstellen er 5 na 4-6 bloedtransfusies. De zesde persoon overlijdt na 5 bloedtransfusies. Een patiënt met de Orissa variant en een type II G6PD-activiteit (< 10% van normaal) herstelt na 1 bloedtransfusie. De overige twee patiënten (1x Orissa en 1x Kerala-Kalyan mutatie, beiden met type III G6PD-activiteit (40 of 45% van normaal)) herstellen beiden zonder bloedtransfusie.
ref. 9 Choudry VP et al. Drug induced haemolysis and renal failure in children with G6PD deficiency in Afghanistan. <i>Ann Trop Paediatr</i> 1990;10:335-8.	casus n=1-8	20 kinderen met G6PD-deficiëntie ontwikkelen hemolyse binnen 1-3 dagen na starten van medicatie na optreden van koorts. Medicatie: 9x primaquine en/of chloroquine, 11x chloroquine, acetylsalicylzuur of onbekend. Doseringen zijn onbekend. In 11 gevallen ontstond acuut nierfalen. Behandeling bestond uit bloedtransfusie, geforceerde diurese en peritoneale dialyse indien geïndiceerd. 16 kinderen herstellen volledig, 4 kinderen sterven (2 door peritoneale dialyse geassocieerde sepsis). G6PD-deficiëntie kon niet worden bevestigd in de gestorven kinderen. De aanwezige infectie kan bijdragen aan de hemolyse. NB: De kinderen waren Afghaans en hadden dus waarschijnlijk type II G6PD-deficiëntie.
ref. 10 Cisci G. Niet elke contra-indicatie is een contra-indicatie - G6PD-deficiëntie en acute hemolytische anemie door geneesmiddelen. <i>Pharm Weekbl</i> 2004; 139:872-8.	review	Primaquine kan acute hemolyse veroorzaken bij G6PD-deficiëntie (absolute contra-indicatie), maar kan in een dosering van 45 mg/week gedurende 6 weken worden gebruikt bij type III G6PD-deficiëntie. (Bronnen: Beutler en het Informatorium Medicamentorum)
ref. 11 Beutler E. G6PD deficiency. <i>Blood</i> 1994;84:3613-36.	review	Primaquine dient vermeden te worden door patiënten met G6PD-deficiëntie.

Opmerkingen:

- Farmacotherapeutisch Kompas 2007:
Er zijn aanwijzingen dat het risico van hemolytische anemie bij G6PD-deficiëntie bij wekelijkse toediening (45 mg eenmaal per week gedurende 8 weken) kleiner is dan bij dagelijkse toediening (15 mg/dag gedurende 14 dagen).
- 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 review *Guchelaar HJ. Pharm Sel* 1996;12:62-5 is niet in het statusrapport opgenomen, omdat deze is 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	-

	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	- Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervolgitgifte: 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	- 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 een alternatief niet mogelijk is, kan het bij zwarte mensen mogelijk gecontroleerd gegeven worden (45 mg eenmaal per week gedurende 6-8 weken). - 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	- Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. Indien een alternatief niet mogelijk is, kan het bij zwarte mensen mogelijk gecontroleerd gegeven worden (45 mg eenmaal per week gedurende 6-8 weken). - 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 Ziekenhuisapotheek	Idem als apotheker.

G6PD-deficiëntie met chronische anemie (type I):

Actie Balie	- Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervolgitgifte: 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	- 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. Kinine en proguanil zijn ook oxidatief, maar in mindere mate. 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	- Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. Kinine en proguanil zijn ook oxidatief, maar in mindere mate. - 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 Ziekenhuisapotheek	Idem als apotheker.