

G6PD-deficiëntie: dapson

198

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Allouche A et al. Comparison of chlorproguanil-dapsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363: 1843-8.	studie n=97	Kinden (1-10 jaar; P. falciparum-infectie) werden verdeeld over twee behandelingen: 1. chloorproguanil 2,0 mg/kg per dag + dapson 2,5 mg/kg per dag gedurende drie dagen (n=1480) of 2. eenmalig 1,25 mg/kg sulfadoxine + 25 mg/kg pyrimethamine (n=370). Bij 16% van de personen in beide groepen daalde de hemoglobineconcentratie met ≥ 20g/l. 33% van deze personen (n=97) was G6PD-deficiënt. G6PD-deficiënte patiënten hadden op chloorproguanil-dapson een groter risico op een daling van de hemoglobineconcentratie met ≥ 20g/l dan op sulfadoxine-pyrimethamine als de lichaamstemperatuur bij de start van de behandeling hoog was (significant verschil bij een temperatuur $> 38^\circ\text{C}$). Voor G6PD-normale patiënten was het verschil ook bij hogere temperaturen niet significant. Vijf patiënten op chloorproguanil-dapson (0,3%) ontwikkelden hemolyse als ernstige bijwerking. NB: De patiënten waren Afrikaans en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie. NB: Dapson veroorzaakt vaak milde mate van dosisgerelateerde hemolyse in normale personen.
ref. 2 Degowin RL et al. The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1966;35:165-79.	studie n=5	15 mannelijke vrijwilligers (5x G6PD-deficiënt, 10x G6PD-normaal) krijgen verschillende doses dapson (25-300 mg/dag; G6PD-deficiënte vrijwilligers: 1x 25, 1x 50, 2x 100 en 1x 200 mg/dag) gedurende 3 weken. Bij 2 normale personen, die 300 mg/dag dapson kregen, werd de dapsonbehandeling voortijdig afgebroken (wegens resp. agitatie en methemoglobinemie). Bij een bepaalde dosis dapson neemt de halfwaardetijd van de erythrocyten sterker af in de G6PD-deficiënte dan in de G6PD-normale vrijwilligers. De mate van afname van de halfwaardetijd is dosisafhankelijk. In G6PD-normale vrijwilligers stijgt de glutathionconcentratie in erythrocyten na dapson. In G6PD-deficiënte vrijwilligers daalt de glutathionconcentratie eerst en stijgt dan weer gelijktijdig met het optreden van reticulocytose. De auteurs concluderen dat de G6PD-deficiënte mannen gevoeliger zijn voor hemolyse door dapson dan G6PD-normale personen. NB: De G6PD-deficiënte personen waren Afro-Amerikaans en hebben dus waarschijnlijk type III deficiëntie.
ref. 3 Todd P et al. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. Clin Exp Dermatol 1994;19:217-8.	casus n=1	Patiënte (Grieks, 18 jaar) kreeg een acute hemolytische anemie 2,5 dag na starten van dapson (50 mg 2x daags). Herstel trad op na stoppen dapsontherapie. Achteraf bleek de vrouw heterozygoot G6PD-deficiënt (screeningtest voor de behandeling was negatief).
ref. 4 Ponnampalam JT. Haemoglobinuria after a single dose treatment with dapsone and pyrimethamine for falciparum malaria in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Trop Geogr Med. 1981;33:401-2.	casus n=1	Jongen (4 jaar, Maleisisch, G6PD-deficiënt, Plasmodium falciparum-infectie, anemisch) ontwikkelt hemoglobininurie ongeveer 12 uur na een eenmalig dosis dapson 100 mg en pyrimethamine 12,5 mg. Na bloedtransfusie treedt herstel op binnen een week. Eradicatie van malaria vindt plaats met 5 dagelijkse doses kinine, gevolgd door 2 dagelijkse doses pyrimethamine.

ref. 5 Cox et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Eng J Med 1991;324:1742-3.	commentaar	Dapson is niet opgenomen in de review van Beutler van 1991. Volgens Cox kan dapson methemoglobinemie en hemolytische anemie veroorzaken in elke patiënt bij doses ≥ 200 mg/dag en bij veel lagere doses hemolyse verergeren in patiënten met G6PD-deficiëntie (bron: DeGowin RL. Arch Intern Med 1967;120:242-8). Beutler antwoordt dat dapson 100-200 mg/dag slechts milde anemie veroorzaken in G6PD-deficiënte personen (bron: DeGowin RL et al. Bull World Health Organ 1966;35:165-79). Een dosis van 100 mg/dag lijkt dus redelijk veilig, tenminste in personen met type III G6PD-deficiëntie. De ernst van hemolyse verschilt echter tussen personen en is mogelijk ook groter voor personen met een ernstiger deficiëntie, zoals type II.
ref. 6 Guchelaar HJ. Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie als contra-indicatie – welke geneesmiddelen zijn veilig? Pharm Sel 1996;12:62-5.	review	Dapson in doses boven 200-300 mg/dag kan hemolytische anemie veroorzaken bij G6PD-deficiëntie. Dapson dient niet gebruikt te worden bij niet-sferocyttaire hemolytische anemie (type I G6PD-deficiëntie).
ref. 7 Hansen DG et al. Dapsone intoxication: two case reports. J Emerg Med 1994;12:347-51.	review	Hemolytische anemie kan optreden bij een overdosis dapson, maar is gewoonlijk niet van klinische betekenis. Echter, patiënten met G6PD-deficiëntie kunnen massieve hemolyse ontwikkelen waarvoor bloedtransfusie nodig is.
ref. 8 Registratiedossier (deel IB) Dapson PCH 04-06-04.		<u>CI</u> : ernstige glucose-6-phosfaat dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie. <u>Waarschuwing</u> : Dapson 100 mg dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met licht tot matig ernstige G6PD-deficiëntie. Patiënten met G6PD-deficiëntie zijn hemolysegevoelige risicogroepen. Deze reactie is vaak aan de dosis gerelateerd. Dit geldt tevens voor patiënten die lijden aan een infectie of een diabetische ketose waardoor hemolyse kan ontstaan.

Opmerkingen:

- Projectgroep: Bij het voornaamste indicatiegebied lepra is er geen alternatief voor dapson. Het advies moet dus zijn om een minimale dosering te gebruiken en te letten op symptomen van hemolytische anemie. Dapson kan ook hemolytische anemie veroorzaken bij mensen zonder G6PD-deficiëntie.
- Prevalentie G6PD-deficiëntie: ca. 400 miljoen mensen wereldwijd. Type II en type III zijn met name hoog in personen afkomstig uit Afrika, Azië, het Middellandse gebied of het Midden-Oosten. Type I-deficiëntie is zeldzaam.
- De review *Cisci G. Pharm Weekbl 2004;139:872-8* is niet in het statusrapport opgenomen, omdat deze is gebaseerd op de review *Guchelaar, 1996*.

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 vervolguutgifte: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van ver-
-------------	--

	moeidheid, 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. Adviseer de voorschrijver om een alternatief voor te schrijven volgens de vigerende richtlijnen of, indien een alternatief niet mogelijk is, een zo laag mogelijke dosering dapson voor te schrijven. - 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. - Indien alternatief niet mogelijk is: schrijf een zo laag mogelijke dosering voor en 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. Indien alternatief niet mogelijk is: adviseer de voorschrijver om een zo laag mogelijke dosering voor te schrijven en 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. - Indien alternatief niet mogelijk is: schrijf een zo laag mogelijke dosering voor, start preventief behandeling van hemolytische anemie en 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.