

G6PD-deficiëntie: (hydroxy)chloroquine

204

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Krudsood S et al. Safety and tolerability of elubaquine (bulaquine, CDRI 80/53) for treatment of Plasmodium vivax malaria in Thailand. Korean J Parasitol. 2006;44:221-8.	studie n=3	70 patiënten (3 G6PD-deficiënt, 61-51 jaar, comedicaatie niet uitgesloten) kregen chloroquine 1,5 g in 3 dagen, gevolgd door elubaquine 25 mg/dag gedurende 7 dagen. Er trad geen significante verandering in de hematocriet op, noch bij de 3 G6PD-deficiënte patiënten, noch bij de G6PD-normale patiënten. NB: De patiënten waren Thais en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 2 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. Malar J 2005;4:45-54.	studie n=30	226 kinderen, waarvan 30 G6PD-deficiënt, (6-59 maanden; ongecompliceerde falciparum malaria; lichaamstemperatuur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; geen anemie of andere ziekten; geen comedicaatie die hemolyse kan veroorzaken bij G6PD-deficiëntie) werden behandeld met chloroquine totaal 25 mg/kg in 3 dagen. 80% werd vervolgens behandeld met methylthionine 4 mg/kg per dag gedurende 3 dagen; 20% ontving geen vervolgbehandeling. Er trad geen ernstige hemolyse op en er was geen significant verschil in gemiddelde hemoglobineconcentraties tussen G6PD-deficiënte en G6PD-normale kinderen. NB: De patiënten waren Afrikaans en hadden dus waarschijnlijk type III G6PD-deficiëntie.
ref. 3 Mandi G et al. Safety of the combination of chloroquine and methylene blue in healthy adult men with G6PD deficiency from rural Burkina Faso. Trop Med Int Health 2005;10:32-8.	studie n=74	74 gezonde mannen met type III G6PD-deficiëntie (17-66 jaar, geen comedicaatie die hemolyse kan veroorzaken, 60 geïnfecteerd met P. falciparum) kregen totaal 1,5 g chloroquine en 780 mg methylthionine 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%.
ref. 4 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 behandelmethoden: 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 gedurende 14 dagen). Er werd geen hemolyse waargenomen in groep a. In groep b trad hemolyse op bij 7 van de 23 patiënten.
ref. 5 Chan TK et al. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J 1976;2:1227-9.	studie n=1	Rode bloedcellen afkomstig van een type II G6PD-deficiënte persoon (Canton variant) werden gelabeld met radioactief natriumchromaat en getransfuseerd in een gezonde vrijwilliger. Na 5-10 dagen werd chloroquine 20 mg/kg per dag toegediend gedurende 7-10 dagen. De $t_{1/2}$ van de gelabelde G6PD-deficiënte rode bloedcellen werd bepaald. Chloroquine verkortte de $t_{1/2}$ van de G6PD-deficiënte rode bloedcellen niet.
ref. 6 Choudry VP et al. Drug induced haemolysis and renal failure in children with G6PD deficiency in Afghanistan. Ann Trop Paediatr 1990;10:335-8.	casus n=3-11	20 kinderen met G6PD-deficiëntie ontwikkelen hemolyse binnen 1-3 dagen na starten van medicatie na optreden van koorts. Medicatie: 9x chloroquine en/of primaquine, 1x chloroquine + chlooramfenicol, 1x chloroquine + chlooramfenicol + acetylsalicylzuur, 9x 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 en de comedicaatie kunnen bijdragen aan de hemolyse. NB: De patiënten waren Afghaans en hadden dus waarschijnlijk type II G6PD-deficiëntie.

ref. 7 Choudhry VP et al. Chloroquine induced haemolysis and acute renal failure in subjects with G-6-PD deficiency. Trop Geogr Med 1978;30:331-5.	casus n=3	3 G6PD-deficiënte jongens (7-10 jaar) ontwikkelen hemolyse en acuut nierfalen na toediening van chloroquine (15 mg/kg per dag gedurende 2 dagen of eenmalig 6 mg/kg of onbekende dosis chloroquine en chlooramfenicol). Na bloedtransfusie, toediening van vocht en in een geval peritoneale dialyse herstellen alle kinderen volledig. NB: De patiënten waren Indisch en hadden dus waarschijnlijk type II G6PD-deficiëntie.
ref. 8 Guchelaar HJ. Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie als contra-indicatie – welke geneesmiddelen zijn veilig? Pharm Sel 1996;12:62-5.	review	Chloroquine dient niet gebruikt te worden bij niet-sferocyttaire hemolytische anemie (type I G6PD-deficiëntie). Met betrekking tot gebruik in therapeutische dosis bij type II en type III G6PD-deficiëntie geven verschillende bronnen tegenstrijdige informatie.
ref. 9 Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994;84:3613-36.	review	Chloroquine kan in therapeutische dosis veilig gebruikt worden bij patiënten met G6PD-deficiëntie zonder niet-sferocyttaire hemolytische anemie (type II en III).
ref. 10 Registratiedossier (deel IB) Nivaquine (chloroquine) 07-07-06 e.a.* ¹		<u>Waarschuwing:</u> Voorzichtigheid is geboden bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie.

*¹ Registratiedossier (deel IB) Plaquenil (hydroxychloroquine) 20-07-06.

Opmerkingen:

- Projectgroep: Hoewel Beutler aangeeft, dat chloroquine in therapeutische doses veilig gebruikt kan worden bij G6PD-deficiëntie zonder chronische anemie (type II en III), besluit de werkgroep om toch te waarschuwen voor symptomen van hemolytische anemie, omdat er bij aanwezigheid van additionele risicofactoren mogelijk toch hemolytische anemie op kan treden. Hydroxychloroquine heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als chloroquine. De werkgroep besluit daarom om hydroxychloroquine analoog aan chloroquine te behandelen.
- 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 Middelen-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 reviews *Beutler, 1994* en *Guchelaar, 1996*.

Risicofactoren	koorts, infecties, prenatale periode (zwangere G6PD-deficiënte vrouwen), neonatale periode, eten van tuinbonen, mogelijk gebruik van henna
Incidentie	< 5% voor type III G6PD-deficiënte volwassenen

	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	- Lever af en adviseer de patiënt om in het zeer zeldzame geval van optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	- Lever af en adviseer de patiënt om in het zeer zeldzame geval van optreden van vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, gele huid, donkere verkleuring van de urine of kortademigheid contact op te nemen met de voorschrijver.

Actie Voorschrijver	- Adviseer de patiënt om in het zeer zeldzame geval van 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 mogelijk optreden van een acute hemolyse en verergering van anemie en adviseer de voorschrijver om, indien mogelijk, een alternatief voor te schrijven volgens de vigerende richtlijnen. Kinine, primaquine en proguanil zijn geen alternatief voor chloroquine, omdat zij eveneens tot acute hemolyse kunnen leiden. - 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. Kinine, primaquine en proguanil zijn geen alternatief voor chloroquine, omdat zij eveneens tot acute hemolyse kunnen leiden. - 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.