

G6PD-deficiëntie: trimethoprim

226

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Torres HA et al. Use of fosamprenavir, a sulfa-containing protease inhibitor, in HIV-infected patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Clin Infect Dis 2007;44:887-8.	studie n=10	De database van een apotheek bevatte 10 G6PD-deficiënte patiënten (9x Afro-Amerikaans; 6x AIDS-patiënt), waarvan 3 personen trimethoprim-sulfamethoxazol kregen. Een van deze personen ontwikkelde non-hemolytische anemie die spontaan herstelde zonder stopzetting van de therapie. Bij de overige 9 daalde de hemoglobine niet of met minder dan 1 g/dl. NB: Bij Afro-Amerikaanse personen komt voornamelijk type III G6PD-deficiëntie voor.
ref. 2 Chan TY. Co-trimoxazole-induced severe haemolysis: the experience of a large general hospital in Hong Kong. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997;6:89-92.	studie n=?	In de medische dossiers over een periode van een jaar van een algemeen ziekenhuis in Hong Kong werden geen gevallen gevonden van hemolyse geïnduceerd door co-trimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol 1:5). Het ziekenhuis bedient een gebied met 0,9 miljoen personen van ≥ 15 jaar. G6PD-deficiëntie komt in dit gebied voor bij 4,4% van de mannen en 0,35% van de vrouwen. Gebaseerd op de consumptie van co-trimoxazol-tabletten werd geschat dat 2163 personen van ≥ 15 jaar het medicijn via het ziekenhuis kregen. Het totale aantal mensen in het gebied dat co-trimoxazol gebruikte was niet bekend, maar ligt mogelijk 2-3 maal zo hoog. Ernstige hemolyse ten gevolge van co-trimoxazol lijkt heel zeldzaam in Hong Kong.
ref. 3 Markowitz N et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a G6PD-deficient population. Rev Inf Diseases 1987;9:S218-9.	studie n = 20	44 patiënten (41 Afro-Amerikaans en 3 blank, 20x G6PD-deficient en 24x G6PD-normaal) kregen trimethoprim 320 mg + sulfamethoxazol 1600 mg iv iedere 12 uur gedurende gemiddeld 15 dagen. Hemolytische anemie werd niet waargenomen.
ref. 4 Chan TK et al. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J 1976;2:1227-9.	studie n=8	Rode bloedcellen afkomstig van 8 G6PD-deficiënte personen (5x type II (Canton variant), 1x Hong Kong-Pokfulam, 2x G6PD-variant onbekend) werden gelabeld met radioactief natriumchromaat en getransfuseerd in 8 gezonde vrijwilligers. Na 5-10 dagen werd trimethoprim 18 mg/kg per dag toegediend gedurende 7-10 dagen. De $t_{1/2}$ van de gelabelde G6PD-deficiënte rode bloedcellen werd bepaald. Trimethoprim verkortte de $t_{1/2}$ van de G6PD-deficiënte rode bloedcellen niet.
ref. 5 Chan MC et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and co-trimoxazole. Lancet 1975;1:410.	studie n=10	10 kinderen met G6PD-deficiëntie kregen sulfamethoxazol 5-10 mg/kg.dag + trimethoprim 30-50 mg/kg per dag gedurende 5 dagen. Geen van de kinderen ontwikkelde hemolyse.
ref. 6 Chan TK et al. Haemolytic effect of trimethoprim-sulphamethoxazole in G-6-PD deficiency. Trans R Soc Trop Med Hyg 1974;68:61-2.	studie n=17	Rode bloedcellen afkomstig van 8 G6PD-deficiënte personen (8x type II (Canton variant)) werden gelabeld met radioactief natriumchromaat en getransfuseerd in gezonde vrijwilligers. Na 5-7 dagen werd medicatie toegediend gedurende 7 dagen: 5x trimethoprim 18 mg/kg per dag; 7x trimethoprim + sulfamethoxazol in verschillende doseringen (variërend van 6 + 30 mg/kg per dag tot 18 + 90 mg/kg per dag). De $t_{1/2}$ van de gelabelde G6PD-deficiënte rode bloedcellen werd bepaald. Trimethoprim alleen verkortte de $t_{1/2}$ van de G6PD-deficiënte rode bloedcellen niet. Trimethoprim + sulfamethoxazol verkortte de $t_{1/2}$ alleen bij de hoogste dosis (18 + 90 mg/kg per dag).
ref. 7 Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994;84:3613-36.	review	Trimethoprim kan in therapeutische dosis veilig gebruikt worden bij patiënten met G6PD-deficiëntie zonder niet-sferocyttaire hemolytische anemie (type II en III).

ref. 8 Registratiedossier (deel IB) Trimethoprim Sandoz 12-09-06.		Waarschuwing: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hematologische afwijkingen.
--	--	---

Opmerkingen:

- Projectgroep: Hoewel Beutler aangeeft, dat trimethoprim in therapeutische doses veilig gebruikt kan worden bij G6PD-deficiëntie zonder chronische anemie, 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.
Trimethoprim kan ook als oogdruppel gebruikt worden. Bij glutathionreductase-deficiëntie treedt vroege cataract op als gevolg van oxidatieve schade (Kamerbeek NM et al. Molecular basis of glutathione reductase deficiency in human blood cells. Blood 2007;109:3560-6). Bij G6PD-deficiëntie is eveneens sprake van een tekort aan gereduceerd glutathion met als gevolg oxidatieve schade. Op theoretische gronden zou langdurig gebruik van oxidatieve oogdruppels bij G6PD-deficiëntie daarom het risico op cataract kunnen verhogen. De werkgroep besluit tot een advies om voorzichtigheidshalve op basis van theoretische overwegingen extra op te passen en een alternatief te adviseren.
- 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 Middellandse Zeegebied 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	-

	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	Systemisch gebruik: - 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. Oculair gebruik: - Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervolgitgifte: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van visusproblemen contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	Systemisch gebruik: - 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. Oculair gebruik: - Attendeer de voorschrijver op het mogelijk verhoogde risico op cataract bij langdurig gebruik 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 visusproblemen contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Voorschrijver	Systemisch gebruik: - 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. <i>Oculair gebruik:</i> - Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. - Indien alternatief niet mogelijk is: adviseer de patiënt om bij visusproblemen contact op te nemen.
Actie Ziekenhuisapothek	Idem als apotheker.

G6PD-deficiëntie met chronische anemie (type I):

Actie Balie	<i>Systemisch gebruik:</i> - 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. <i>Oculair gebruik:</i> - Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker - Bij vervolgitgifte: lever af en adviseer de patiënt om bij optreden van visusproblemen contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	<i>Systemisch gebruik:</i> - 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. - 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. <i>Oculair gebruik:</i> - Attendeer de voorschrijver op het mogelijk verhoogde risico op cataract 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 visusproblemen contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Voorschrijver	<i>Systemisch gebruik:</i> - 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. <i>Oculair gebruik:</i> - Schrijf een alternatief voor volgens de vigerende richtlijnen. - Indien alternatief niet mogelijk is: adviseer de patiënt om bij visusproblemen contact op te nemen.
Actie Ziekenhuisapothek	Idem als apotheker.