



G6PD-deficiëntie: chinolonen

6978

AHA: acute hemolytische anemie.

CONCLUSIE

Najaarsvergadering 2019: Er is onvoldoende onderbouwing voor een contra-indicatie. In enkele casus is hemolytische anemie gemeld na gebruik van een chinolon door patiënten met G6PD-deficiëntie. In een studie onder kankerpatiënten met G6PD-deficiëntie die ook chemotherapie kregen, werd dit niet gevonden.

Voorjaarsvergadering 2021: De beslissing over de bewaking van chinolonen is medegedeeld aan twee deskundigen uit de Wetenschappelijk raad van Health Base. Beide deskundigen (internist-hematoloog UMCU en deskundige van laboratorium Rode Bloedcel Diagnostiek Sanquin met expertise in afwijkingen van rode bloedcellen) zijn van mening dat ondanks het magere bewijs de bewaking van chinolonen gehandhaafd zou moeten worden op basis van enkele goed gedocumenteerde gevallen en de ernst van het effect.

Er is, mede op aandragen van de deskundigen, een aantal extra case-reports gevonden over het ontwikkelen van hemolytische anemie bij gebruik van een chinolon. In twee gevallen was er ook sprake van koorts, wat ook een trigger kan zijn. Aangezien chinolonen worden gebruikt bij infecties zal er vaak sprake van zijn van koorts, dus het is lastig om hiervoor te corrigeren. Echter, er is ook een case-report van een gezonde man zonder koorts die een AHA (acute hemolytische anemie) ontwikkelde.

Naar aanleiding van eerder overleg in de werkgroep is nagevraagd aan de deskundigen of zij weten of er sprake is van een groepseffect van de chinolonen of dat alleen nalidixinezuur problemen geeft. De deskundigen kunnen hier geen antwoord op geven. Zij geven aan dat de hele groep chinolonen verdacht blijft in hun dagelijkse praktijk ondanks het magere bewijs. Volgens hen zijn de bestaande casussen genoeg om de huidige bewaking te handhaven voor de hele groep. Dit wordt ook ondersteund door de review van Luzzatto uit 2020 waarin de chinolonen nog steeds gecontra-indiceerd zijn voor klasse I G6PD-deficiëntie¹. Verder is momenteel een promovendus gestart die onderzoek gaat doen in Nederland. De deskundigen verwachten dat ze t.z.t meer informatie zullen hebben. De chinolonen worden voorlopig bewaakt op basis van expert opinion, common practice, de nieuwe review en een verwachte lage signaaldruk.

1. Luzzatto et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020. 136(11), 1225-1240.

PICO

P(atient)	Patiënten met G6PD-deficiëntie
I(ntervention)	Gebruik van chinolonen
C(omparison / Control)	Gebruik van placebo
O(utcome)	Verergeren van anemie en optreden van acute hemolyse

Datum literatuursearch: 02-02-2021

PUBMED

Zoekterm: (Fluoroquinolones OR Ciprofloxacin OR levofloxacin OR Moxifloxacin OR norfloxacin OR ofloxacin) AND g6pd deficiency

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
Alessio L, Morselli G Occupational exposure to nalidixic acid. <i>British medical journal</i> 1972. 4(5832), 110.	Score 1	Resultaten • Case-report van een gezonde man (20 jr) die in een fabriek werkte met nalidixinezuur (een eerste generatie chinolon) • 3-4 keer per dag moest hij nalidixinezuurpoeder met een shovel in een container doen. • Hij ontwikkelde een acute hemolytische crisis met anorexie, algehele zwakte en hoge koorts. • De patiënt bleek een 'forse' G6PD –deficiëntie te hebben (klasse onbekend). • De patiënt gebruikte geen andere hemolytische geneesmiddelen.
Mandal BK, Stevenson J. Haemolytic crisis produced by nalidixic acid. <i>Haemolytic crisis produced by nalidixic acid. The Lancet</i> 1970.	Score 1	Resultaten • Case report van een 2,5 maand oude baby • Hij werd opgenomen in het ziekenhuis in verband met diarree en overgeven en lichte anemie (Hb 9,3 g/100ml). • In verband met koorts en bacteriën in de urine werd ampicilline gestart • Hier bleken de bacteriën resistent tegen, evenals tegen tetracycline en sulphafurazol. • De bacteriën bleken in vitro wel te reageren op nalidixinezuur. • 48 uur na starten met nalidixinezuur verslechterde de conditie en ontwikkelde hij een shock, bleekheid en ernstige anemie (Hb 2,3 g/100ml). • Na een bloedtransfusie en het behandelen met een cefalosporine verdwenen de symptomen. • Patiënt bleek G6PD-deficient te zijn (klasse onbekend). Opmerkingen SHB • Koorts kan ook een trigger zijn.
Perez VL, Salas GC. Haemolytic anaemia after nalidixic acid. <i>Lancet</i> 1967. 2(7506), 97.	Score 1	Resultaten • Case report van een 18 maanden oude baby die opgenomen werd in het ziekenhuis met koorts, diarree, anorexie en overgeven. • Het kind bleek een urine-infectie te hebben en nalidixinezuur werd gestart. • Hij ontwikkelde symptomen van een acute hemolytische anemie en de nalidixinezuur werd gestaakt. • Het hemolytische proces stopte toen ook de nalidixinezuur werd gestaakt. • Patiënt had waarschijnlijk G6PD-deficientie omdat hij 'Heinz body's' had aangemaakt die hiermee worden geassocieerd. Opmerkingen SHB • Niet officieel vastgesteld of patiënt G6PD-deficientie had. • Koorts kan ook een trigger zijn. Niet duidelijk hoe hoog de koorts was.
Sansone S et al.	Score: 1	Resultaten

Ciprofloxacin-induced acute haemolytic anaemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase Mediterranean deficiency: a case report. AnnHematol. 2010;89:935-7.		• 88-jarige vrouw met darmkanker en G6PD-deficiëntie (Mediterrane variant) met intermitterende acute hemolytische crisis kreeg ciprofloxacin 500mg/dag iv toegediend. • De patiënt werd kortademig en ontwikkelde na de tweede dosis ciprofloxacin cyanose op dag 3 en 4 van de behandeling. • Ciprofloxacin werd gestaakt en vervangen door piperacilline/tazobactam 2g/0,25g iv 1x per 8 uur gedurende 8 dagen. • De hemolytische crisis trad op nadat ciprofloxacin was toegediend en verbeterde na staken. De verdere medicatie bleef ongewijzigd. Opmerkingen auteurs • Koorts zou een trigger geweest kunnen zijn, maar dit is onwaarschijnlijk omdat de temperatuur van de patiënt steeg naar slechts 37,9°C.
Sanna M et al. Safe fluoroquinolones prophylaxis in blood cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia and Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase deficiency. J Clin Pharm Ther. 2017;42:733-737.	Score 3	Resultaten • Retrospectieve studie naar de veiligheid en effectiviteit van fluorochinolonenprofylaxe bij 242 patiënten behandeld met 628 kuren intensieve chemotherapie (verwachte neutropenie duur ≥ 7 dagen) of hematopoëtische stamceltransplantatie. • Waarvan 59 patiënten met G6PD-deficiëntie. • Patiënten werden behandeld met levofloxacin 500 mg/dag of ciprofloxacin 500mg 2x per dag. • Primaire eindpunt: incidentie AHA. • Er werd geen AHA gerapporteerd bij patiënten met G6PD-deficiëntie. Conclusie auteurs • Profylaxe met fluorochinolonen bij patiënten met G6PD-deficiëntie, behandeld met intensieve chemotherapie, is veilig en effectief. Opmerkingen auteurs • Bloedtransfusie met bloed van patiënten zonder G6PD-deficiëntie kan een beschermend effect hebben gehad tegen geneesmiddelgeïnduceerde AHA. Het aantal units getransfuseerd bloed in de groep met G6PD-deficiëntie was echter vergelijkbaar met de groep zonder G6PD-deficiëntie. • Een andere verklaring kan gerelateerd zijn aan de profylactische bloedplaatjestransfusies. Het is mogelijk dat de lagere incidentie AHA gevolgen had voor de totale hoeveelheid benodigd bloed tijdens de studie. Opmerkingen SHB • Het feit dat de verdeling van G6PD-deficiëntie tussen mannen en vrouwen 60-40% is, klopt niet met X-linked ziekte. De ziekte treedt normaliter meer op bij mannen.
Sharma S. Central Nervous System Symptoms Due to Transient Methemoglobinemia in a	Score 1	Resultaten • 5-jarig jongetje waarbij acute hemolyse optreedt na gebruik van norfloxacin en metronidazol. • Acute hemolyse in de voorgeschiedenis met de leeftijd van 7 maanden na blootstelling aan norfloxacin.

Child With G6PD Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39:27-28.		- Tijdens de follow-up na 3 maanden zijn G6PD- en NADH-enzymactiviteit bepaald. G6PD-enzym-activiteit bleek sterk afgenomen (0,01 IU/g Hb; normaal 6,5 – 13,0 IU/g Hb). - De uiteindelijke diagnose: ernstige G6PD-deficiëntie met acute methemoglobinemie en intravasculaire hemolyse na blootstelling aan norfloxacin.
---	--	---

OVERIGE

Bron	Effect
Luzzatto et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. <i>Blood, The Journal of the American Society of Hematology</i> . 2020. 136(11), 1225-1240 Review artikel	Definite risk of AHA: Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Nalidixic acid, Ofloxacin.

SPC

Bron	Effect
ref. 5 SPC Ciproxin (ciprofloxacin) 28-04-2016*	<u>Bw</u> : zelden: anemie; zeer zelden: hemolytische anemie.
SPC Tavanic (levofloxacin) 06-06-2017* ¹	<u>Bw</u> : niet bekend: hemolytische anemie.
SPC Quinsair (levofloxacin) rev. 7, 12-06-2018	<u>Bw</u> : soms: anemie.

* SPC Ciprofloxacin Claris opl. voor infusie 21-10-2014, ¹SPC Levofloxacin Aurobindo tabletten 02-03-2016

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	09-03-2021