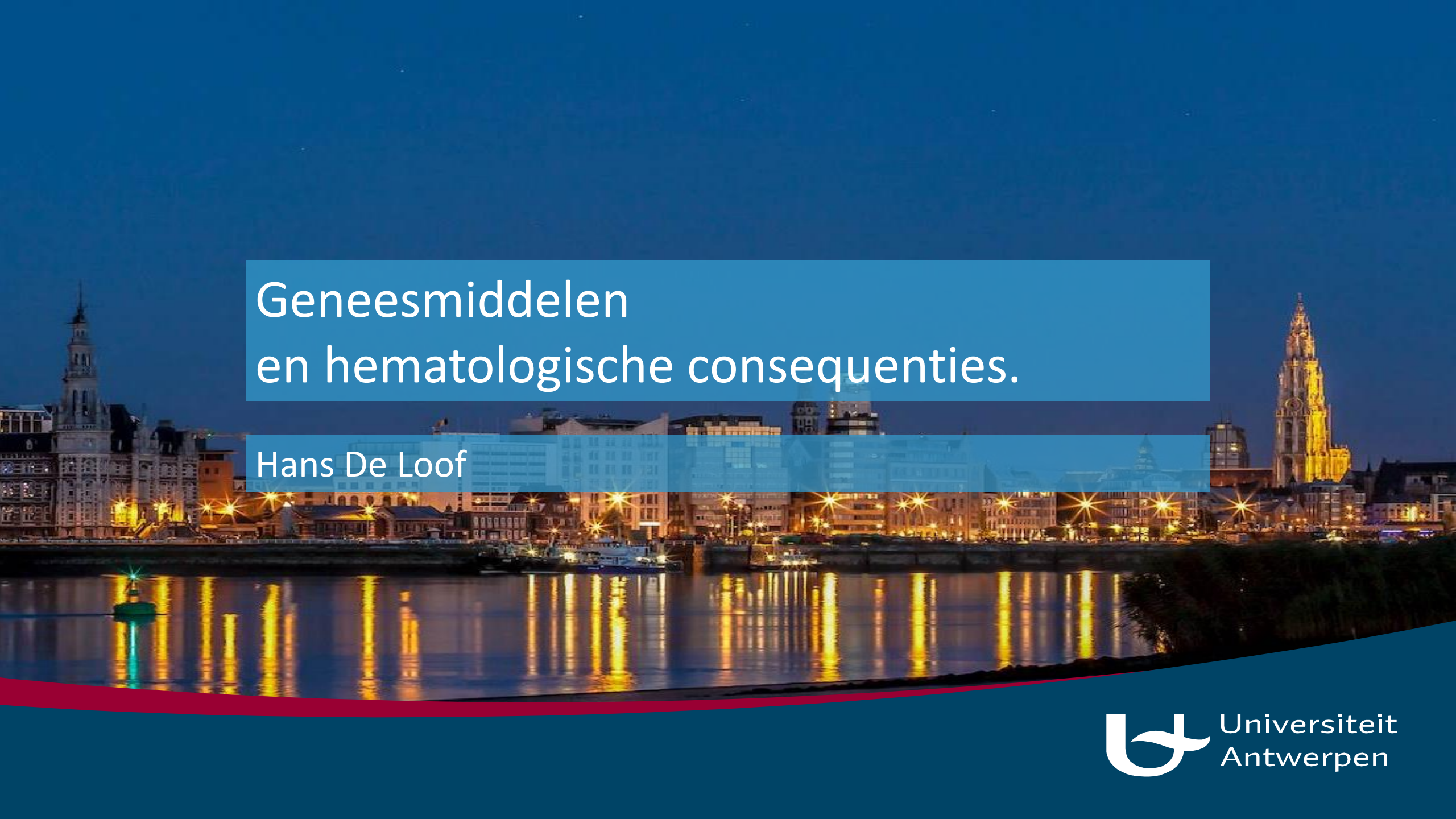




Houthalen 5 april 2016



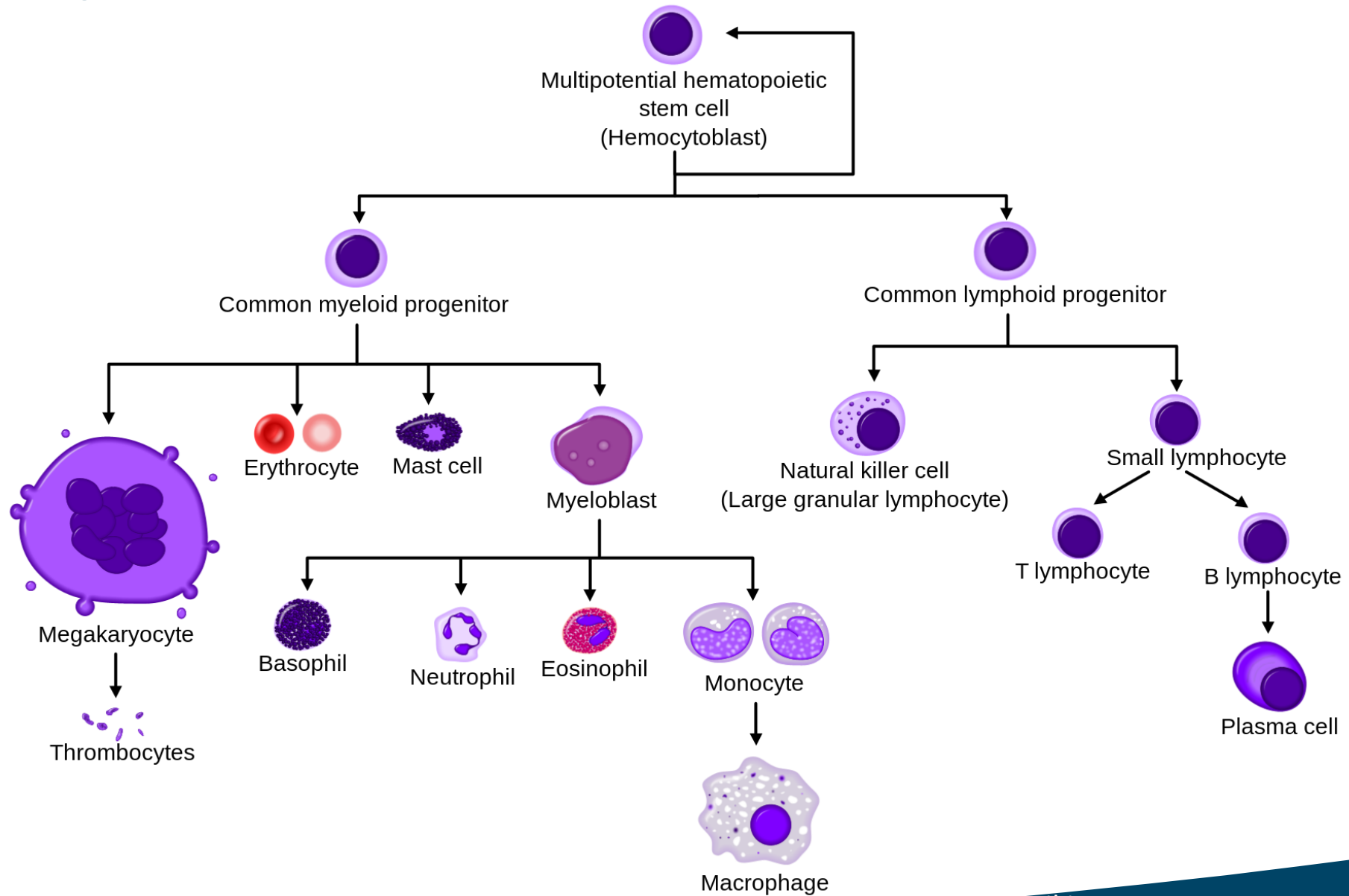
Geneesmiddelen en hematologische consequenties.

Hans De Loof

Geneesmiddelen en *onvoorziene* hematologische consequenties.

Hans De Loof
Dep. Farmaceutische wetenschappen

Hematopoëse

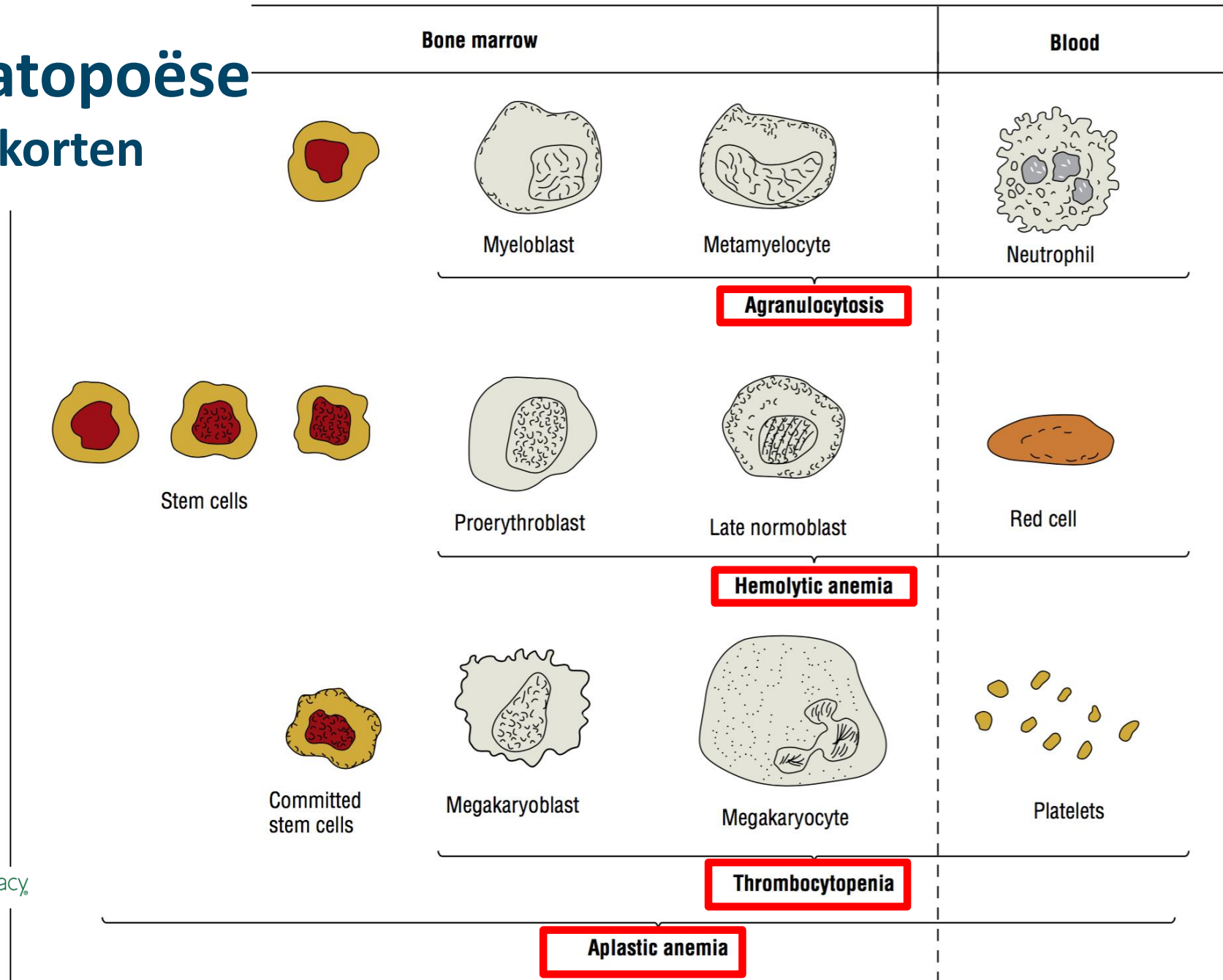


Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- Mechanismen van hematologische toxiciteit
- Aplastische anemie (AA)
- Agranulocytose (IDIAG)
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

Hematopoëse tekorten



Zijn geneesmiddelen een oorzaak? JA !

- 1/100,000 per jaar (20-40% van de cytopenieën)
- ± 1300 sterfgevallen/jaar in de US (1980's)
- Mechanisme moeilijk te bestuderen!

type	eigenschap	"mechanisme"		voorbeeld
A	Dosisafhankelijk Voorspelbaar			chemotherapie
B	Dosis- "onafhankelijk" Onvoorspelbaar	Immuun- gemedieerd	IgG	Penicilline - hemolytische anemie Cefalosporine - hemolytische anemie Methyldopa - hemolytische anemie Metamizole - neutropenie
			Immuun- complex	Heparine – trombocytopenie Kinine - hemolytische anemie Bevacizumab - trombocytopenie
		Niet immuungemedieerd		Metformine – megalobastische anemie Methotrexate – megalobastische anemie Clozapine – neutropenie Primaquine – hemolytische anemie

IDR : Idiosyncratic Drug Reactions

- IDR $\approx$ Type B reacties
 - Slechts 5% van alle ongewenste effecten
- Niet *volledig* dosis-onafhankelijk
 - Minimum dosis nodig
 - IDR zijn zeldzaam bij een dosis <10mg/dag
- Ook milde vormen van voorbijgaande aard bestaan!
- Genetische predispositie *soms* gekend
 - vb abacavir-overgevoeligheid gelijk aan bepaalde HLA types
- Naast bloedbeeldafwijkingen bestaan nog andere IDR's:
 - DILI: Drug Induced Liver Injury
 - Drug-geïnduceerde auto-immuniteit: Lupus
 - Huidproblemen: van Urticaria tot DRESS-syndroom
 -

Gefaalde moleculen omwille van IDR

Tussen 1975 en 2000 >10% nieuwe moleculen
door FDA terug geschrapt naar aanleiding van IDR

COMMENTARY

BMC Medicine

Open Access

Why are there deadly drugs?

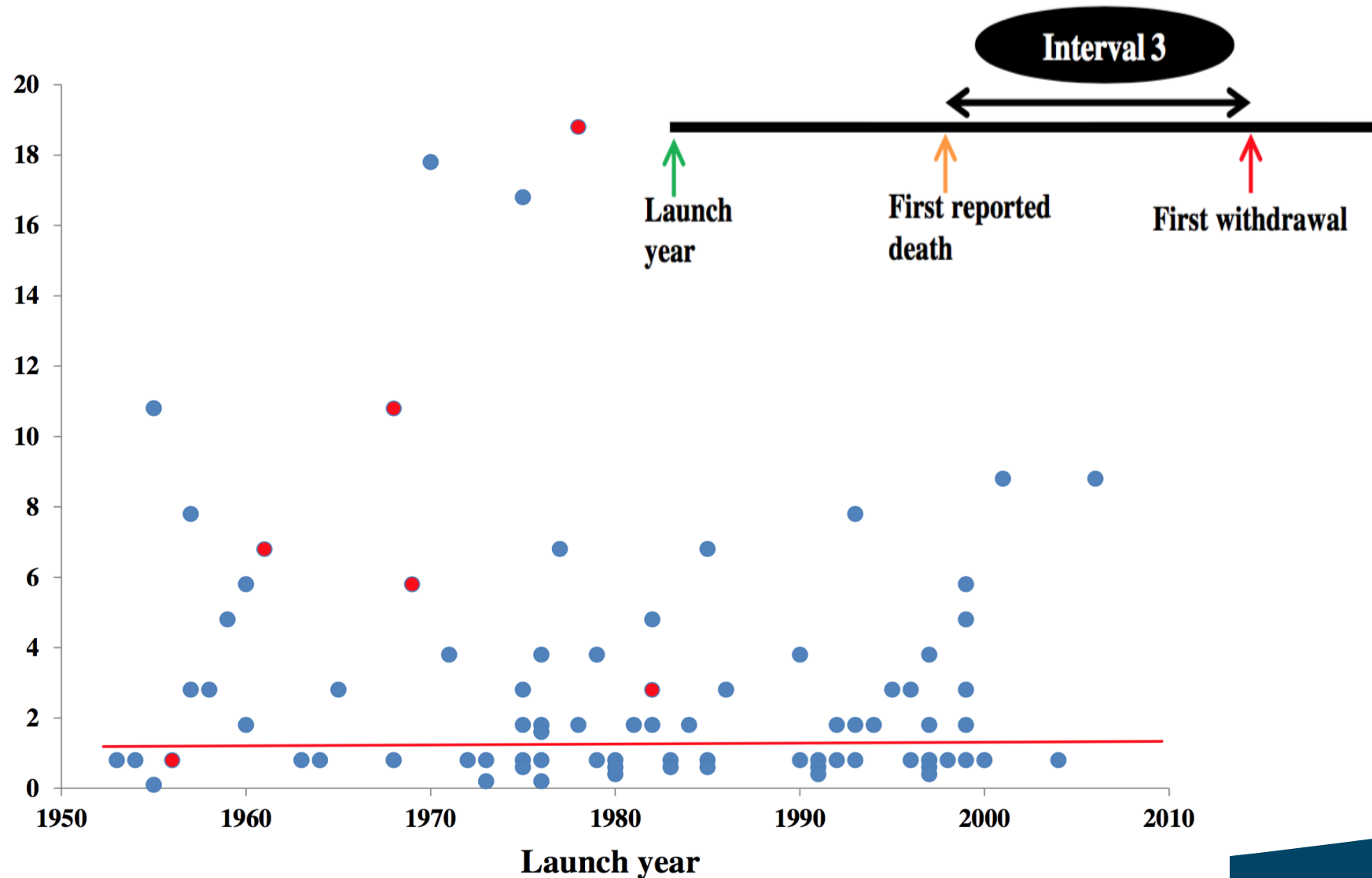
Lexchin *BMC Medicine* (2015) 13:27
DOI 10.1186/s12916-015-0270-2

Joel Lexchin^{1,2,3}



Ergens ter wereld van de markt genomen ivm *dodelijke bloed-beeld* afwijkingen:
**Aminophenazone, Clozapine, Metamizole, Nomifensine,
Oxyphenbutazone, Phenylbutazone, Temafloxacin,
Thenalidine**

Launch year versus the time lapse between the first reported death and the first withdrawal in any country



Eigenschappen van een IDR

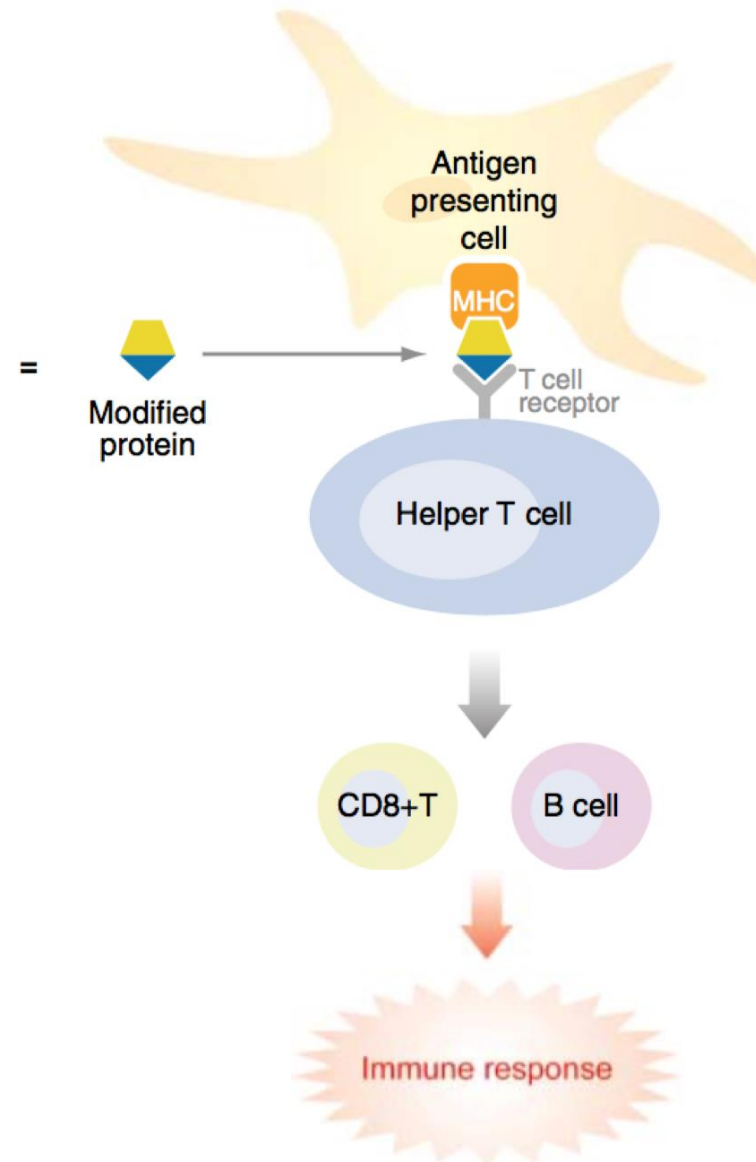
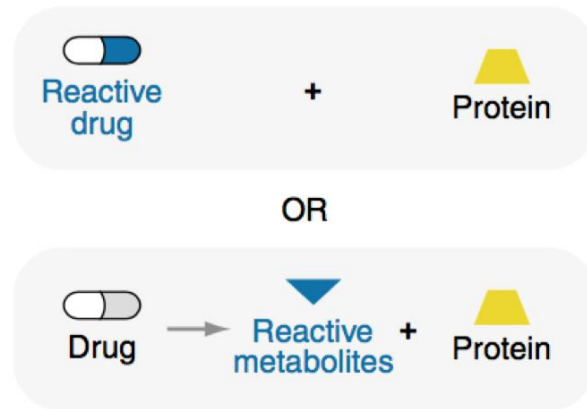
- Ongewenst effect komt **niet** bij alle patiënten voor
 - Per definitie!
- Praktisch nooit vanaf het begin van de behandeling
 - Maculopapulaire rash na 1-2 weken
 - Agranulocytose na 1-3 maand
 - DILI na 1-2 maand
 - Maar >12 maand ook mogelijk bv. Lupus
- Bij hergebruik
 - Snelle reactie mogelijk (anafylaxie), maar niet noodzakelijk
 - Soms geen reactie meer (tolerantie)
- Cross-reactiviteit is beperkt
 - Uitzondering “aromatic anticonvulsant syndrome”
fenobarbital – fenytoïne - carbamazepine

Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- **Mechanismen van hematologische toxiciteit**
- Aplastische anemie (AA)
- Agranulocytose (IDIAG)
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

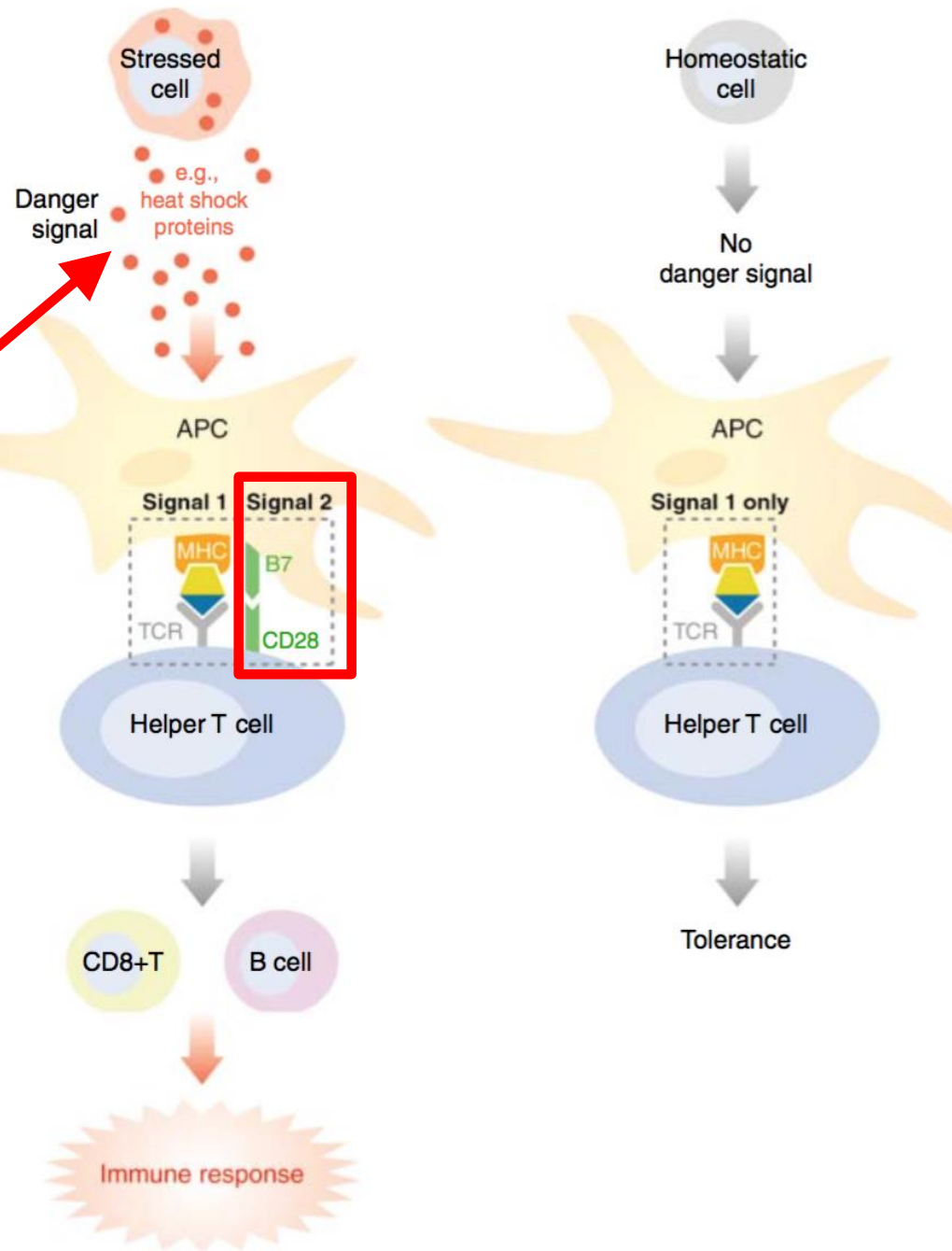
Mechanisme: “Hapten hypothesis”



Vb B-lactam antibiotica

Mechanisme: “Danger-hypothesis”

Dit “danger signal” is nog niet goed gekarakteriseerd: IDR’s zijn ‘onvoorspelbaar’

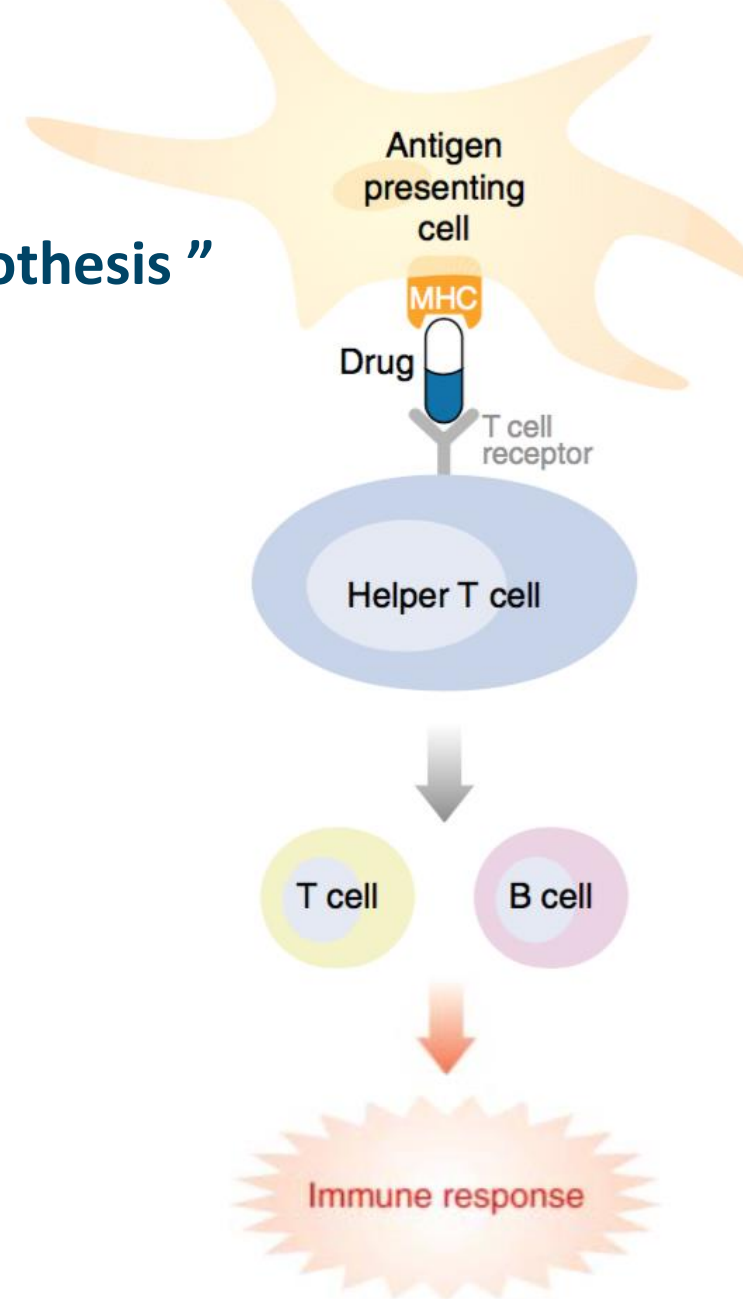


Mechanisme:

“Pharmacological interaction (PI) hypothesis”

Niet-covalente bindingen versterken de interactie tussen MHC en T cel receptor

Vb abacavir hypersensitiviteit
binding aan HLA B5701



Andere mechanismen

Omvang beperkt!

- Metabole idiosyncrasie
 - Belangrijk bij sommige DILI's
 - Mitochondriale toxiciteit
- Co-infectie met bepaalde virussen
- Epigenetische veranderingen

Overlap met immuungemedieerde processen zeker mogelijk!

Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- Mechanismen van hematologische toxiciteit
- **Aplastische anemie (AA)**
- Agranulocytose (IDIAG)
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

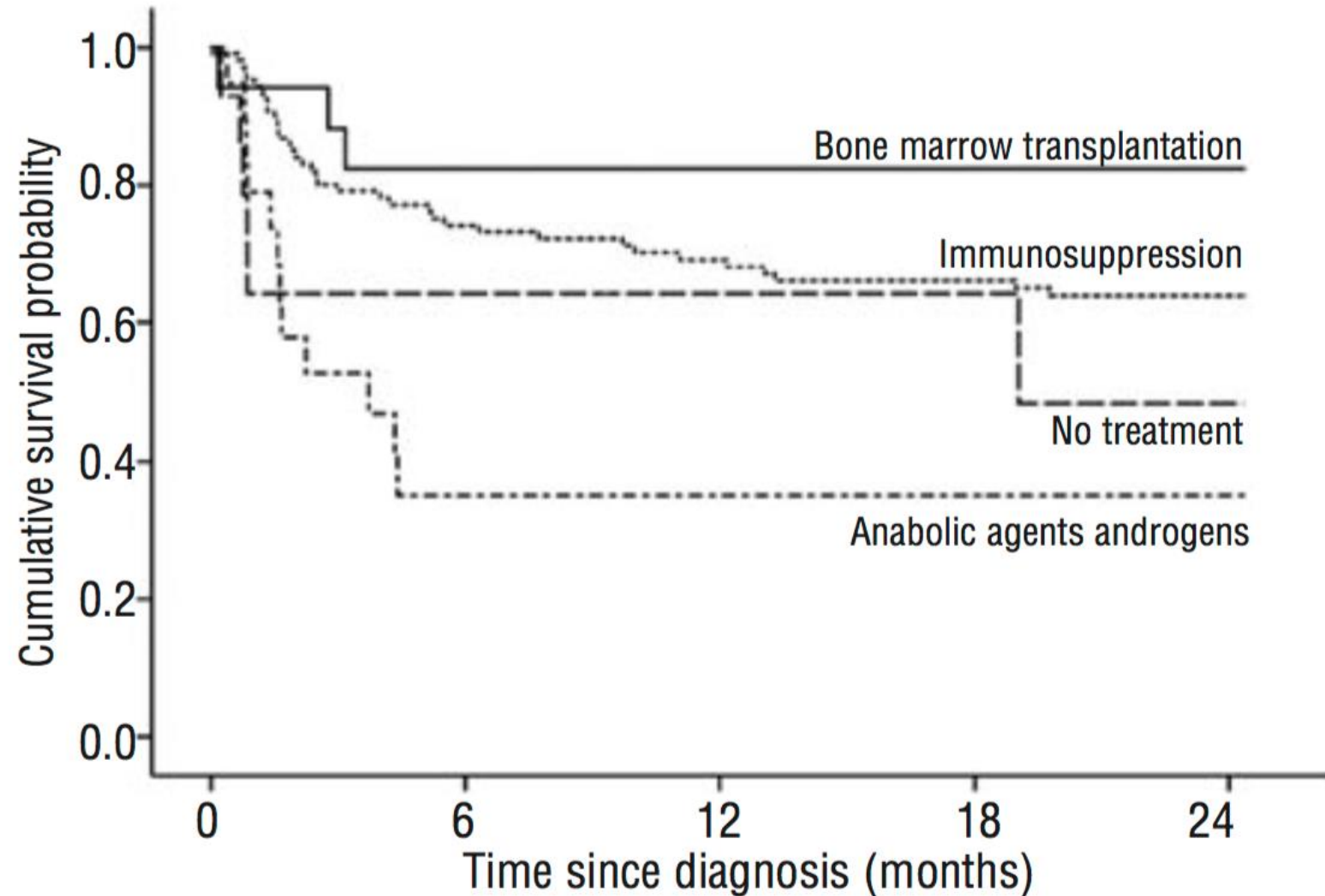
Aplastiasche anemie (AA) als IDR

- $\pm 2/1,000,000$ /jaar in Europa, frequenter in Azië (2-3x meer)
- Omgevingsfactoren
 - Benzeen (industrie), pesticiden(?), infecties
- Geneesmiddelen verantwoordelijk in $\pm 25\%$
Prototype: Chloramfenicol
 - $\pm 1/20,000$ risico
 - Ook dosisgebonden reversiebele beenmergonderdrukking
 - Trombocytopenie, agranulocytose ...
 - Thiamfenicol (Urfamycine®) waarschijnlijk enkel deze bijwerking
 - Wat met choramfenicol in oogdruppels ?
- Behandeling:
 - **STOP** oorzaak *indien gekend*
 - immunosuppresieve therapie (cyclosporine), beenmergtransplantatie
 - overleving 40% → 80% is de laatste 30 jaar

Table 4 Drugs implicated in aplastic anemia^a

Class of drug	Examples
Analgesic/ antiinflammatory	Dipyrone, felbamate , diclofenac, indomethacin , naproxen, phenylbutazone, piroxicam , sulfasalazine
Antibiotic	Cephalosporins, chloramphenicol, methicillin, sulfonamides
Anticonvulsant	Carbamazepine , phenytoin
Antihistamine	Cimetidine, chlorpheniramine, ranitidine
Antimalarial	Chloroquine, quinacrine,
Antipsychotic/ tranquilizer	Chlorpromazine, prochlorperazine
Antithyroid	Carbimazole, methimazole, propylthiouracil
Other	Allopurinol , chlopropamide, gold salts, penicillamine , tolbutamide

Effect of treatment of aplastic anemia on cumulative survival probability.



PRACTICE GUIDANCE: OTC CHLORAMPHENICOL EYE DROPS



Royal
Pharmaceutical
Society
of Great Britain

Following reclassification from prescription-only to pharmacy medicine status, chloramphenicol 0.5% w/v eye drop solution is now available for sale over-the-counter (OTC) from registered pharmacies. This guidance outlines the OTC indications for the product, as well as important points to consider when counter prescribing

Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia

Neal S. Young, Rodrigo T. Calado, and Phillip Scheinberg

Blood. 2006;108:2509-2519

organs. Claims of permanent aplastic anemia after idiosyncratic exposure to minuscule quantities of chloramphenicol, for example (as in ophthalmic solutions), more likely reflect observation and reporting biases than a mechanism of extreme sensitivity to a hidden metabolite.

Restricting Topical Ocular Chloramphenicol Eye Drop Use in the United States. Did We Overreact?

FREDERICK W. FRAUNFELDER AND FREDERICK T. FRAUNFELDER

[Am J Ophthalmol.](#) 2013 Sep;156(3):420-2

Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- Mechanismen van hematologische toxiciteit
- Aplastische anemie (AA)
- **Agranulocytose (IDIAG)**
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

Agranulocytose IDIAG

Idiosyncratic Drug Induced AGranulocytosis

Tekort Neutrofielen $< 500 \text{ cells}/\mu\text{L}$ (normaal 60% WBC)

- Belangrijkste oorzaak: geneesmiddelen!
- Alarmsignaal: keelpijn, koorts, spierpijn, gewrichtspijn
- Incidentie 2-15/1,000,000/jaar
- Mortaliteit ($\pm 5\%$) door infecties (is dalend)
- Behandeling
 - **Stoppen van oorzakelijk gm**
 - Antibiotica, antimycotica
 - G-CSF (Neupogen®)
- Opvolgen bloedbeeld bij gebruik risicomiddelen!
 - Belangrijkste risico eerste 6 maand gebruik
- Mechanisme zowel immuun als niet immuungemedieerd
 - Versnelde afbraak (itt chemotherapie)

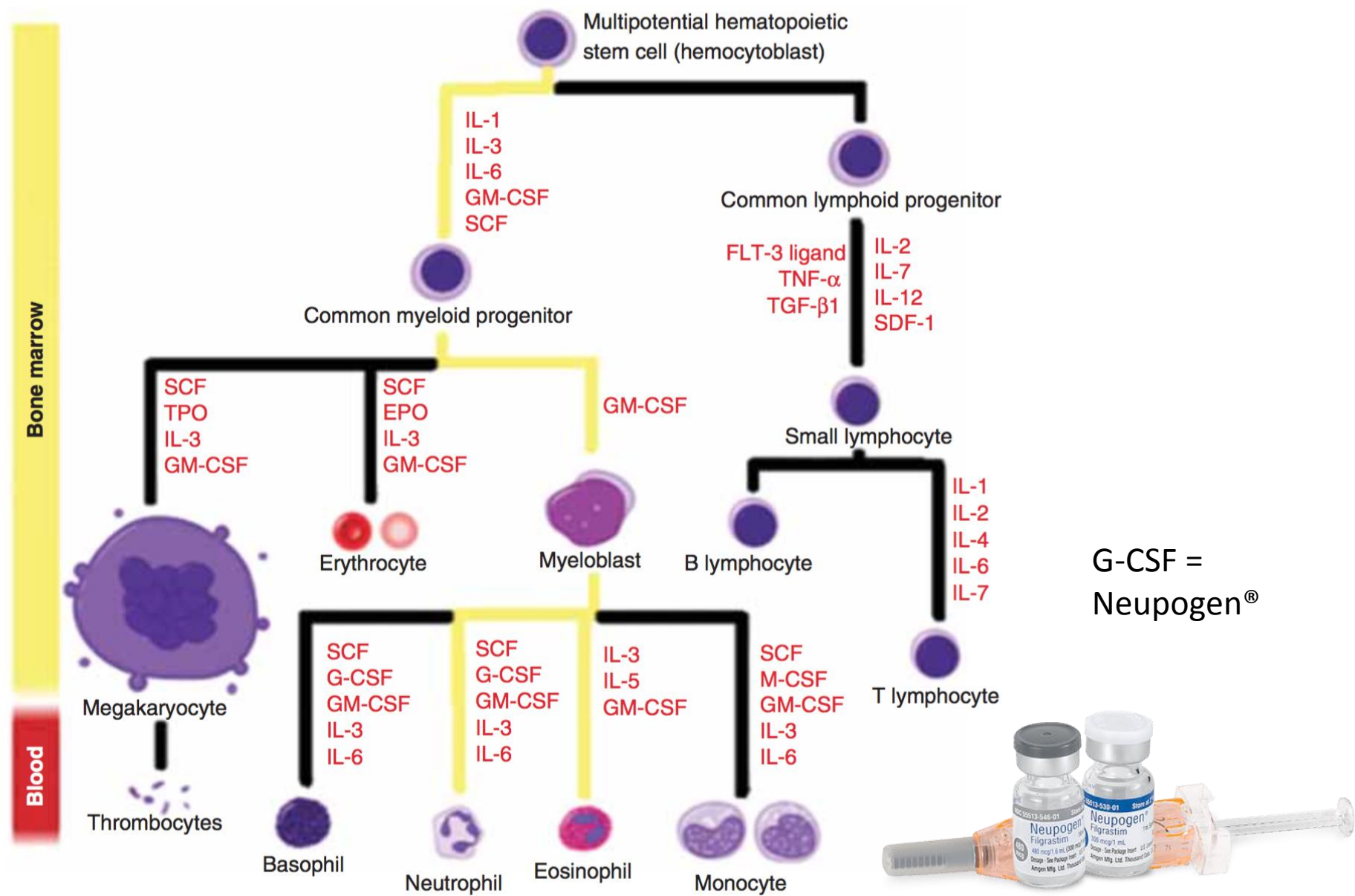


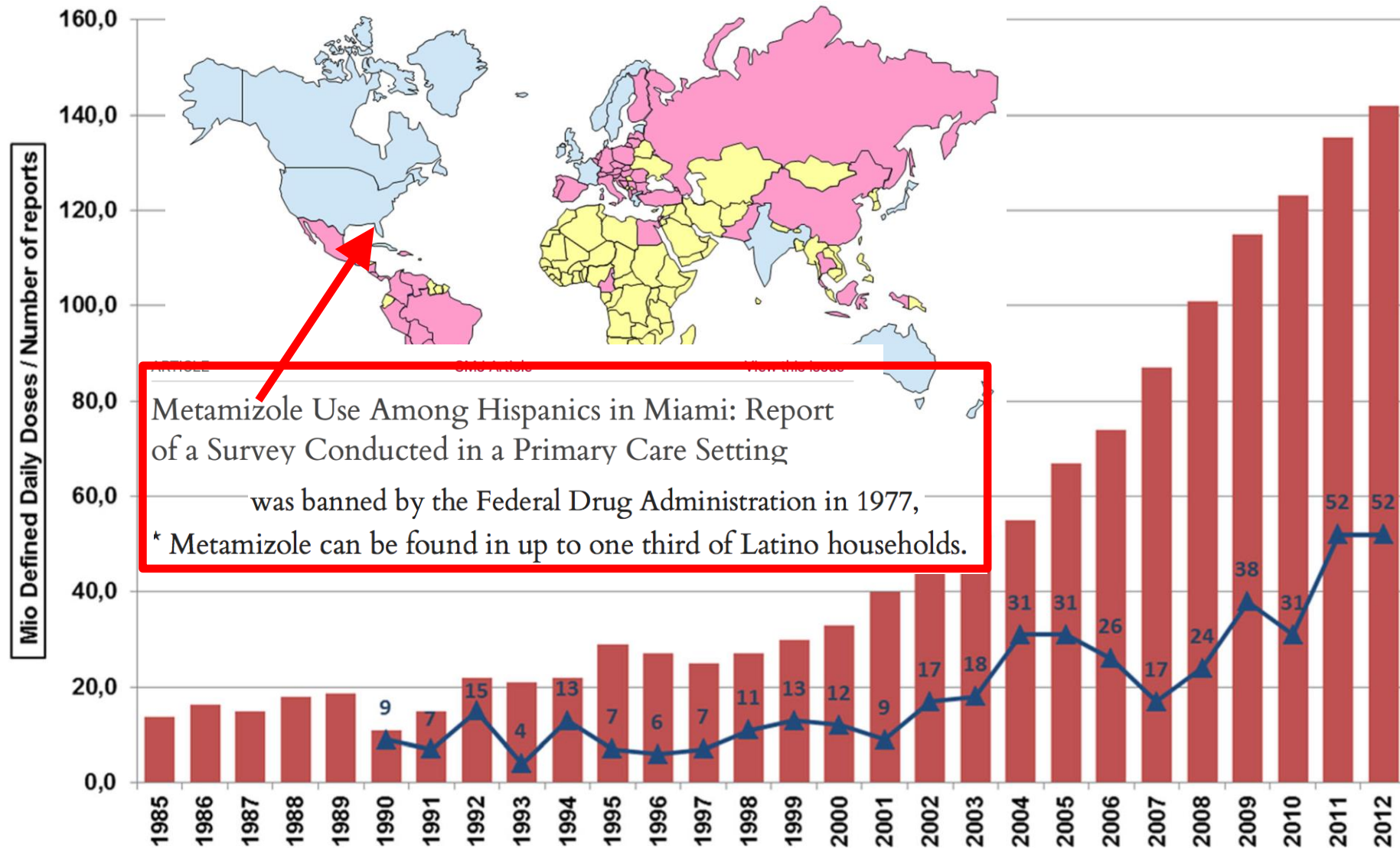
Table 3 Drugs implicated in neutropenia/agranulocytosis^a

Class of drug	Examples
Analgesic/ antiinflammatory	Diclofenac, dipyrrone , ibuprofen, indomethacin, phenylbutazone sulfapyridine, sulfasalazine
Antibiotic	Ampicillin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, methicillin, sulfathiazole, sulfamethoxazole
Anticonvulsant	Carbamazepine, felbamate, mesantoin, phenytoin, valproic acid
Antihistamine	Cimetidine, ranitidine
Antimalarial	Amodiaquin, chloroquine, quinine
Antipsychotic/ tranquilizer	Chlorpromazine, clozapine , mianserin
Antithyroid	Carbimazole. propylthiouracil , thiocyanate
Other	Allopurinol, penicillamine, procainamide , gold salts, ticlopidine

Metamizol (Novalgine®)

- Metamizol is metaboliet aminopyrine (Pyramidon®)
- Immuungemedieerd mechanisme
 - Antilichamen tegen neutrofielen
- IDIAG start bij 50% binnen de week
- Incidentie?
 - Aminopyrine 1/120
 - Metamizol tussen **1/1500 ↔ 1/1,000,000**
 - Incidentie mogelijks groter in koude streken, HLA A24
- Ervaring in Zweden
 - Geschrapt in 1974 → Herintroductie 1995
 - 14 gevallen van agranulocytose (**1/±1500**)
 - Terug geschrapt in april 1999
- Metamizol veel gebruikt in Duitsland (stijgend)
 - Incidentie IDIAG **1/1,000,000**
 - 40% van de rusthuisbewoners! (nierinsufficiëntie geen contra-indicatie)
 - (opnieuw) gebruikt postoperatief in Nederland

Verband – gebruik – IDIAG in Duitsland



25% off-label gebruik, ouderdom risicofactor, incidentie laag



beeld: Thinkstock

67 nr. 12 | 23 maart 2012 | Medisch Contact | 723

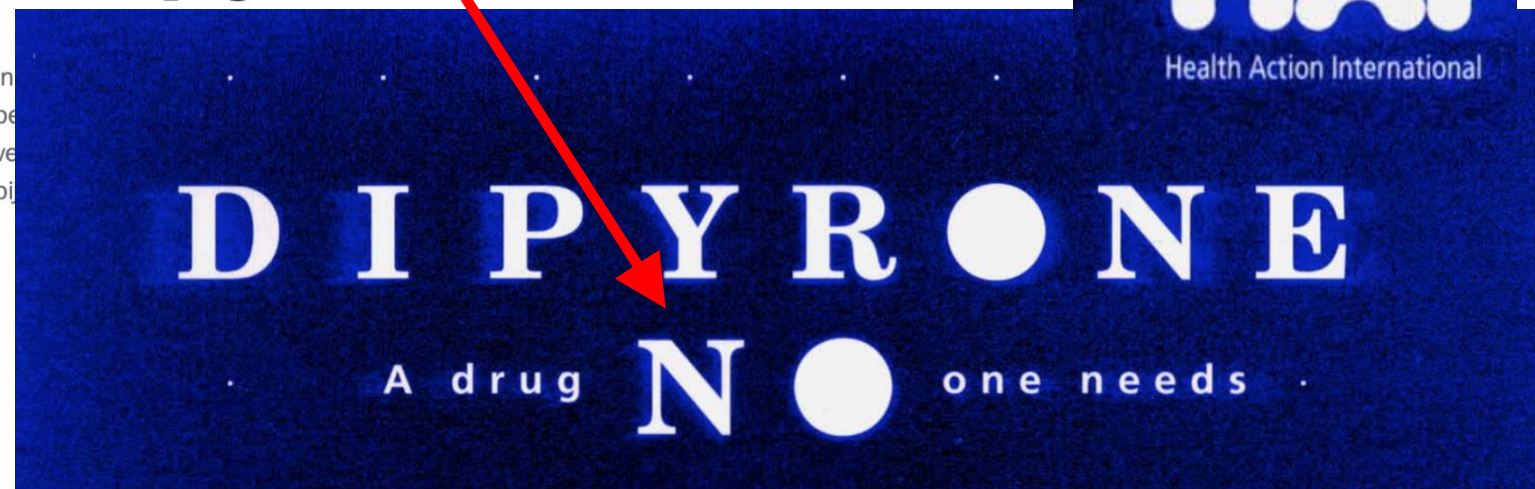
Metamizol wél geschikt bij acute pijn

drs. Iscander M. Maissan,
aios anesthesiologie

dr. Markus Klimek,
anesthesioloog-intensivist,

prof. dr. Frank J.P.M. Huygen,
anesthesioloog-pijnspecialist

In
be
ve
bi

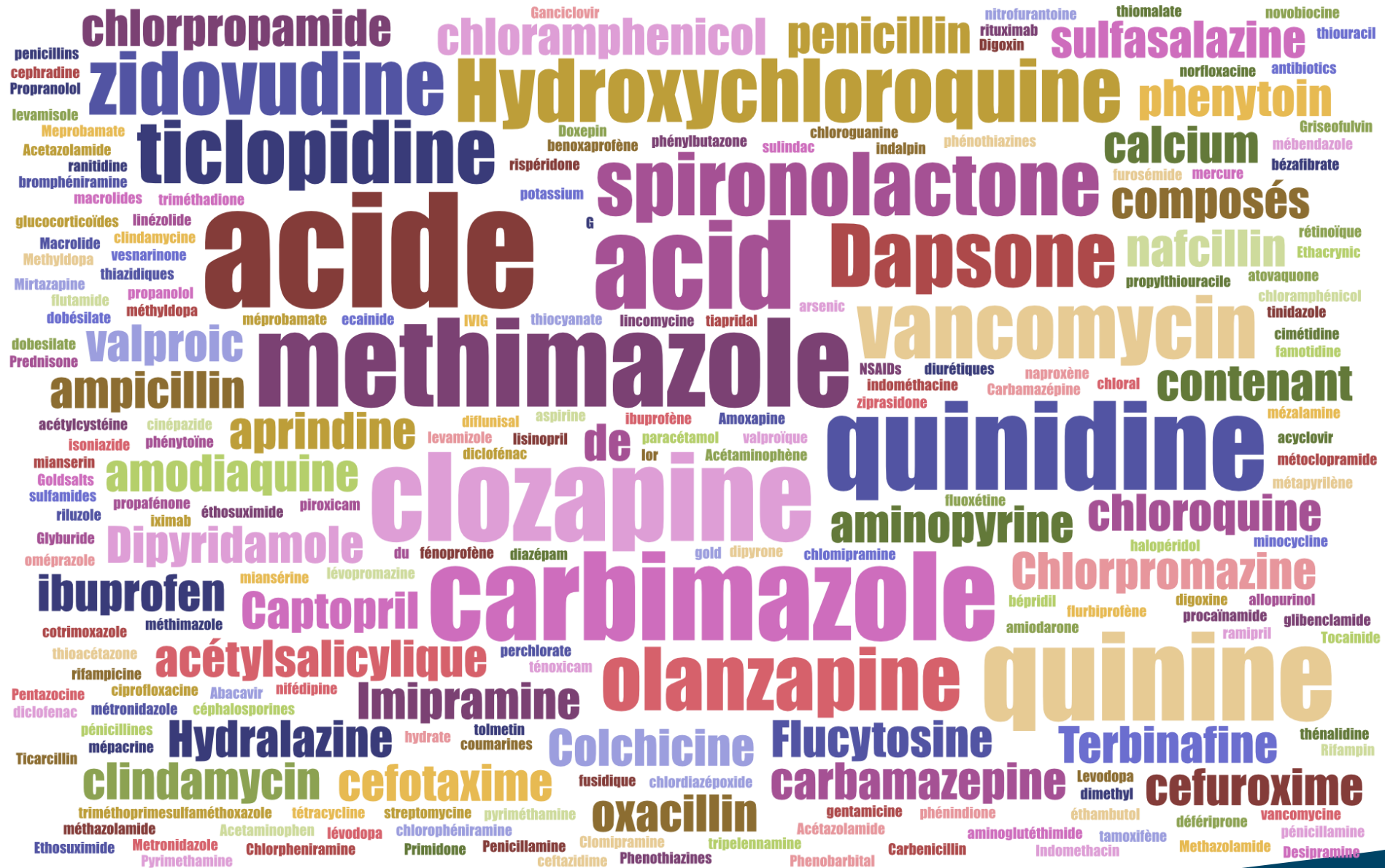


<http://www.bukopharma.de/uploads/file/Archiv/Dipyrone-ADrugNo-oneNeeds.pdf>

Andere geneesmiddelen

- Clozapine (Leponex®)
 - $\pm 0,7\%$ van de patiënten ontwikkeld IDIAG
 - Voornamelijk in de eerste 18 weken (85%)
 - **Bloedbeeld opvolgen:** 18 x wekelijkse controle, nadien maandelijks
 - <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl>
 - Andere antipsychotica: chloorpromazine 0,1% (magistraal)
- Propylthiouracil – Thiamazole (Strumazol®)
 - 0,2-0,5% kans op IDIAG voornamelijk in de eerste 2-3 maanden
 - **Bloedbeeld opvolgen** (wekelijks bij opstart)
- Levamisole
 - Enkel veterinaire ... maar frequent gebruikt om cocaïne te verdunnen!
- Rituximab (Mabthera®) en Infliximab (Remicade® en biosimilars)
 - Is gebruik gekend buiten hospitaalmilieu?

Andere moleculen in verband gebracht met IDIAG



Median duration of treatment and neutropenia.

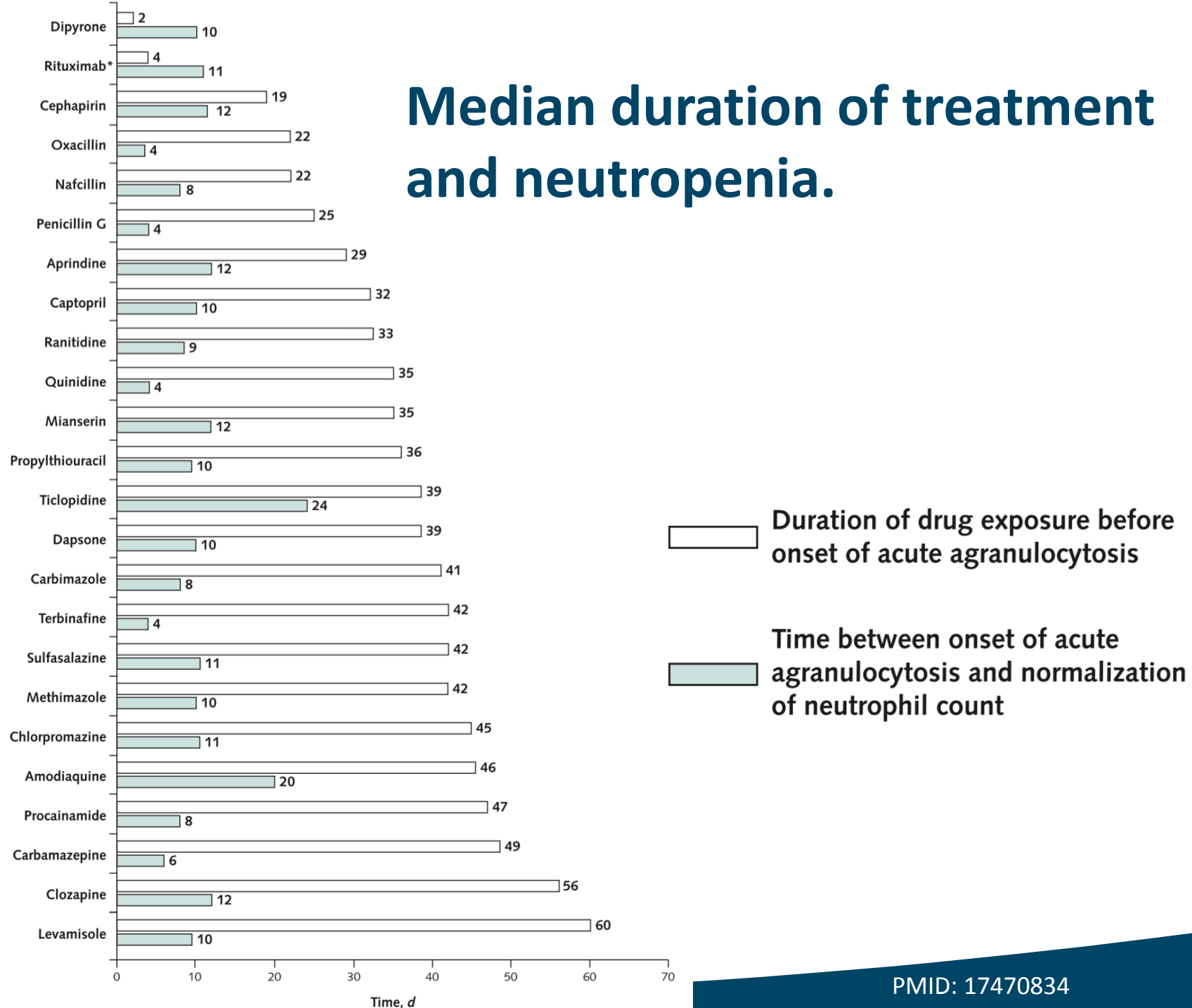


Table 8.8 Nonchemotherapeutic drugs with definite or probable evidence for causality of drug-induced neutropenia

Drug category	Level of evidence: definitive	Level of evidence: probable
Analgesics	Aminopyrine, diclofenac, diflunisal, dipyrene, ibuprofen	Acetaminophen, bucillamine, fenoprofen, mefenamic acid, naproxen, pentazocin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac
Antiarrhythmics	Dysopyramide, procainamide, quinidine	Ajmaline, amiodarone, aprindine
Anti-infective Agents	Ampicillin, carbenicillin, cefotaxime, cefuroxime, flucytosine, fusidic acid, imipenem, nafcillin, oxacillin, penicillin G, quinine, ticarcillin	Abacavir, amodiaquine, amoxicillin, cefamandole, cefepime, ceftriaxone, cephalexin, cephalotin, cephapirin, cephradine, chloroguanide, clarithromycin, cloxacillin, dapsone, indinavir, isoniazid, mebendazole, nifuroxazide, nitrofurantoin, norfloxacin, penicillin-procaine, piperacillin, terbinafine, TMT-SMX, vancomycin, zidovudine
Antiepileptics	Phenytoin	Carbamazepine, lamotrigine
Antineoplastics	Amygdalin	Aminoglutethimide, flutamide, imatinib, nilutamide, rituximab
Antirheumatics	Infliximab, levamisole	Gold, penicillamine, sulfasalazine
Antithyroid drugs	Propylthiouracil	Carbimazole, methimazole
Cardiovascular drugs	Clopidogrel, methyldopa, ramipril, spironolactone	Bepidril, bezafibrate, captopril, metolazone, ticlopidine, vesnarinone
Gastrointestinal drugs	Cimetidine, metoclopramide	Famotidine, mesalazine, metiamide, omeprazole, pirenzepine, ranitidine
Psychotropic drugs	Chlorpromazine, clozapine, fluoxetine	Amoxapine, clomipramine, cyanamide, desipramine, dothiepin, doxepin, imipramine, indalpine, maprotiline, meprobamate, methotrimeprazine, mianserin, olanzapin, thioridazine, ziprasidone
Other drugs	Calcium dobesilate, mebhydrolin	Acetosulfone, acitretin, allopurinol, chlorpropamide, deferiprone, prednisone, promethazine, riluzole, ritodrine, tolbutamide, yohimbine

Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- Mechanismen van hematologische toxiciteit
- Aplastische anemie (AA)
- Agranulocytose (IDIAG)
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

Trombocytopenie



Figure 1. Petechial rash indicative of thrombocytopenia; drug-induced thrombocytopenia can be due to autoimmune mechanisms or direct effects on bone marrow

Prescriber 5 February 2007

Trombocytopenie

- Reeds gekend in 1865 (Kinine)
- Mechanisme bijna altijd immuungemedieerd
 - Maar frequent geen blijvend “geheugen”
- Meestal transient na stop oorzaak
 - Na 7-10 dagen terug op origineel niveau
 - Soms langer durend na chemotherapie
- Belangrijkste oorzaak: **heparine**
 - Van milde vormen tot ernstige trombocytopenie met tromboserisico (incl. MI)
- Meerdere andere moleculen verantwoordelijk (>50)
 - Incidentie 10/1,000,000/jaar
 - Volledige lijst: ouhsc.edu/platelets/ditp.html (James N. George)
 - Ook (Chineese)kruidenpreparaten!

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie

- 0,5-2% van de heparinegebruikers
 - Ook mogelijk bij LMWH, maar duidelijk minder frequent!
- 50% daling van het aantal plaatjes na 5-10 dagen
- *Gestegen* stollingsneiging (veneus en arterieel)
 - Door het vormen van complexen met Factor 4
- Behandeling:
 - **Stop** Heparine (geen plaatjestransfusie)
 - Levenslang heparineverbod
 - Alternatieve bloedstolling (GEEN LMWH vanwege 40-70% kruisreactie)
danaparoid (Orgaran®), argatroban,
fondaparinux (Arixtra®), bivalirudin (Angiox®)

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie

N Engl J Med 2015;373:252-61.

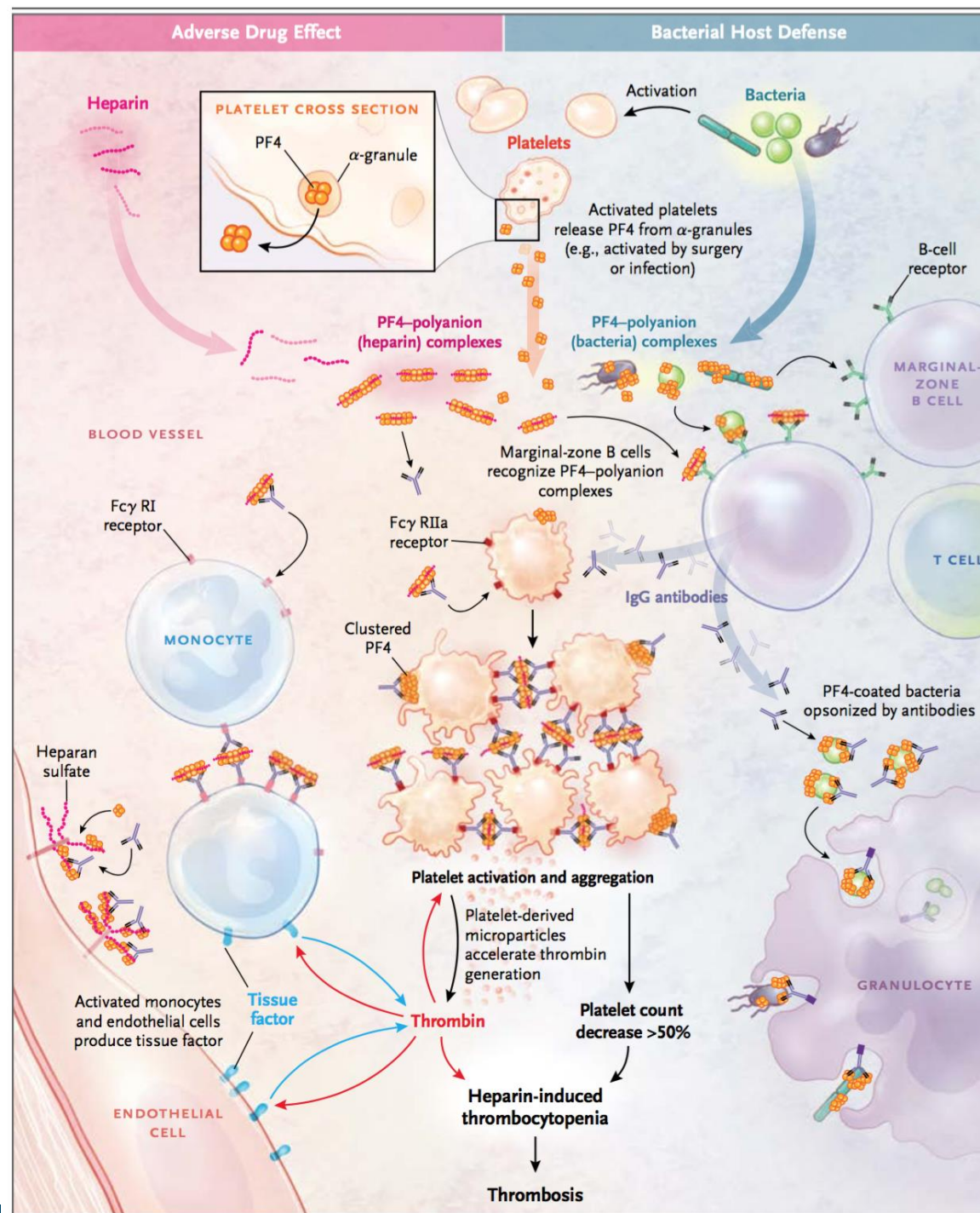


Table 8.2 Drugs with definite or probable evidence for causality of drug-induced thrombocytopenia

Drug category	Level of evidence: definitive	Level of evidence: probable
Analgesics	Acetaminophen, diclofenac, meclofenamate, tolmetin,	Ibuprofen, naproxen, oxyphenbutazone, sulindac
Anti-infective drugs	Amphotericin B, cephalotin, ethambutol, interferon-alfa, isoniazid, methicillin, nalidixic acid, novobiocin, quinine, piperacillin, rifampicin, sulphisoxazole, TMT-SMX, vancomycin	Ampicillin, fluconazole, oxytetracycline
Antiepileptics		Carbamazepine, oxcarbazepin, phenytoin
Antineoplastics	Aminoglutethimide, rituximab, tamoxifen, trastuzumab	
Antirheumatics	Levamisole, sulfasalazine	Gold salts, infliximab
Cardiovascular drugs	Abciximab, alprenolol, amiodarone, amrinone, atorvastatin, heparin, diazoxide, digoxin, eptifibatide, methyldopa, minoxidil, nitroglycerine, oxprenolol, quinidine, tirofiban	Captopril, clopidogrel, hydrochlorothiazide, procainamide, rosuvastatin, simvastatin, ticlopidine
Gastrointestinal drugs	Aminosalicylic acid, cimetidine	Ranitidine
Psychotropic drugs	Chlorpromazine, diazepam, haloperidol, lithium, thiothixene	
Other drugs	Danazol, deferoxamine, diatrizoate, diethylstilbestrol, difluoromethylornithine, iopanoic acid, naphazoline, meglumine	Glibenclamide

Mechanismen

Table 3. Mechanisms Underlying Drug-Induced Immune Thrombocytopenia.*

Classification	Mechanism	Incidence	Examples of Drugs
Hapten-dependent antibody	Hapten links covalently to membrane protein and induces drug-specific immune response	Very rare	Penicillin, possibly some cephalosporin antibiotics
Quinine-type drug	Drug induces antibody that binds to membrane protein in presence of soluble drug	26 cases per 1 million users of quinine per week, probably fewer cases with other drugs	Quinine, sulfonamide antibiotics, nonsteroidal antiinflammatory drugs
Fiban-type drug	Drug reacts with glycoprotein IIb/IIIa to induce a conformational change (neoepitope) recognized by antibody (not yet confirmed)	0.2–0.5%	Tirofiban, eptifibatide
Drug-specific antibody	Antibody recognizes murine component of chimeric Fab fragment specific for platelet membrane glycoprotein IIIa	0.5–1.0% after first exposure, 10–14% after second exposure	Abciximab
Autoantibody	Drug induces antibody that reacts with autologous platelets in absence of drug	1.0% with gold, very rare with procainamide and other drugs	Gold salts, procainamide
Immune complex	Drug binds to platelet factor 4, producing immune complex for which antibody is specific; immune complex activates platelets through Fc receptors	3–6% among patients treated with unfractionated heparin for 7 days, rare with low-molecular-weight heparin	Heparins

N Engl J Med 2007;357:580-7.

Overzicht

- Idiosyncratic drug reactions (IDR)
- Mechanismen van hematologische toxiciteit
- Aplastische anemie (AA)
- Agranulocytose (IDIAG)
- Trombocytopenie
- Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

Enkel de niet voorspelbare ongewenste effecten door geneesmiddelen veroorzaakt

Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

- Immuungemedieerd (DIIHA)
 - Meerdere mechanismen $\approx$ neutropenie of trombopenie
- Niet-immuungemedieerd (niet strict idiopatisch)
 - **Megaloblastische** anemie
 - **Sideroblastische** anemie
 - **Methemoglobinemie**

Immuungemedieerd DIIHA

(Drug Induced Immune Mediated Haemolytic Anaemia)

- Haemolyse
 - Intravasculair (complement)
 - Extravasculair (macrophagen)
- Van ernstig (met nierfalen) to milde vormen
- Naast koorst, ook nausea en abdominale pijn
- Diagnose niet eenvoudig
 - Verwarring met Autoimuun haemolytische anemie
- Belangrijkste 3 gm: piperacillin, cefotetan, and ceftriaxone
- STOP geneesmiddel bijna altijd de oplossing
 - Transfusie zelden nodig
- Immuun-mechanisme $\approx$ agranulocytose

DIIHA mechanismen

Table 8.6 Mechanisms of drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA)

	Drug-dependent antibody		Drug-independent antibody	
Type of reaction	RBC coating	RBC membrane interaction	True autoantibodies	Nonimmunologic protein adsorption
Mechanism	Drug binds strongly to RBC membranes, leading to IgG antibodies directed to drug epitopes	Drug noncovalently binds to RBC surface, forming a part-drug–part-membrane neoantigen target for antibodies	Antibodies reacting mainly to RBC membrane components	Drug alters RBC surface so that serum proteins are adsorbed onto the RBC membrane
Type of hemolysis	Extravascular hemolysis	Intravascular hemolysis	Extravascular hemolysis	Extravascular hemolysis
Onset of hemolysis	Gradual RBC destruction	Abrupt RBC destruction (few hours)	Gradual RBC destruction	Gradual RBC destruction
Diagnosis	DAT+: IgG	DAT+: IgG, C3	DAT+: IgG	DAT+: IgG
Examples	Penicillin (high-dose), cefotetan	Ceftriaxone, piperacillin, NSAIDs	Fludarabine, cladribine, methyl dopa, levodopa, procainamide	Beta-lactamase inhibitors, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin

Table 1. Drugs that most frequently cause immune hemolytic anemia.

The third generation of cephalosporins

Diclofenac

α -Methyldopa

High-dose therapy with penicillin for > 10 days

Oxaliplatin

Rifampicin

Fludarabin

Levodopa

Quinidine

Mefenamic acid

Het totaal aantal moleculen in
de literatuur >120

Drug-induced immune hemolytic anemia

Abdulgabar Salama

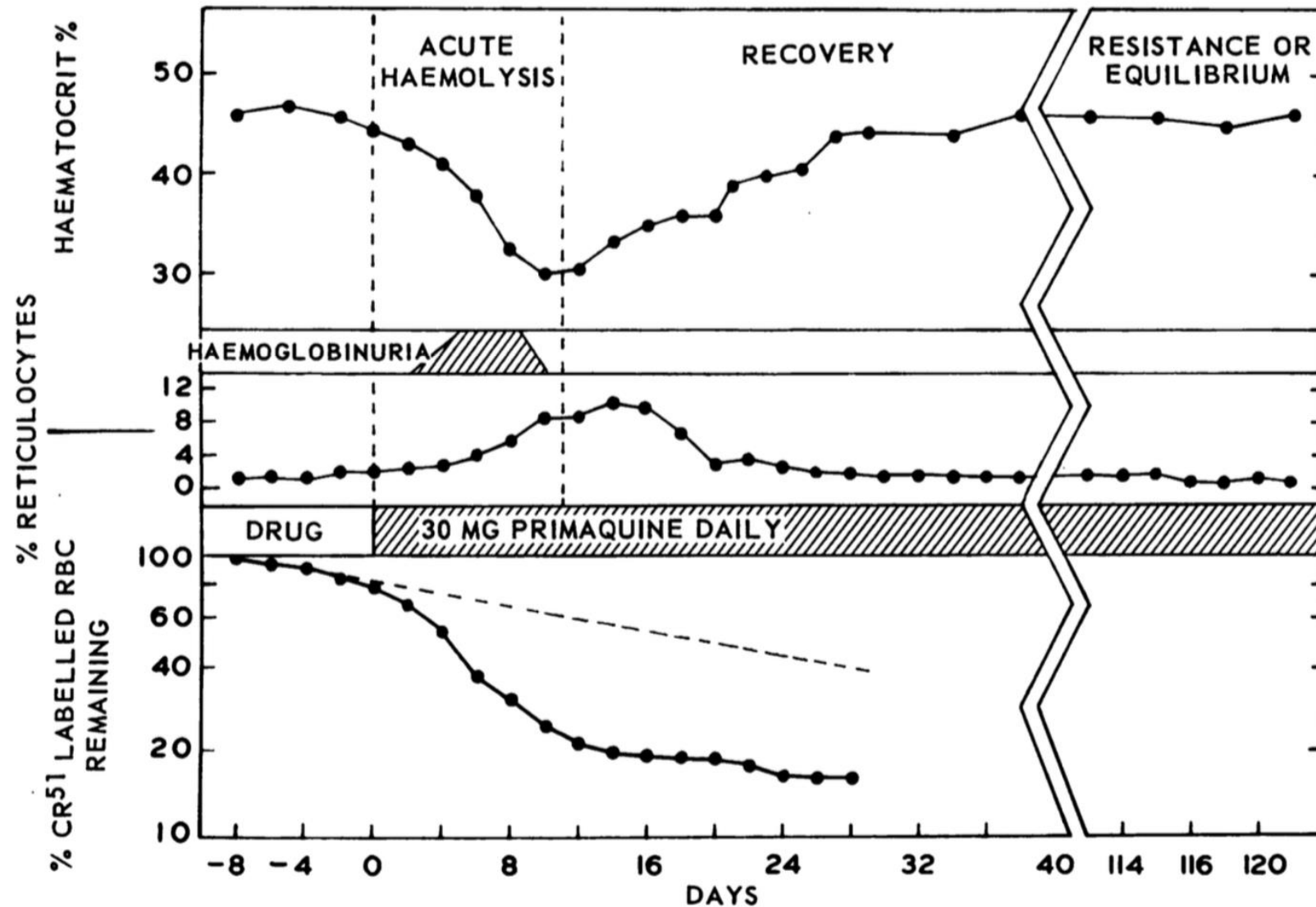


Geneesmiddelen geïnduceerde anemie (RBC)

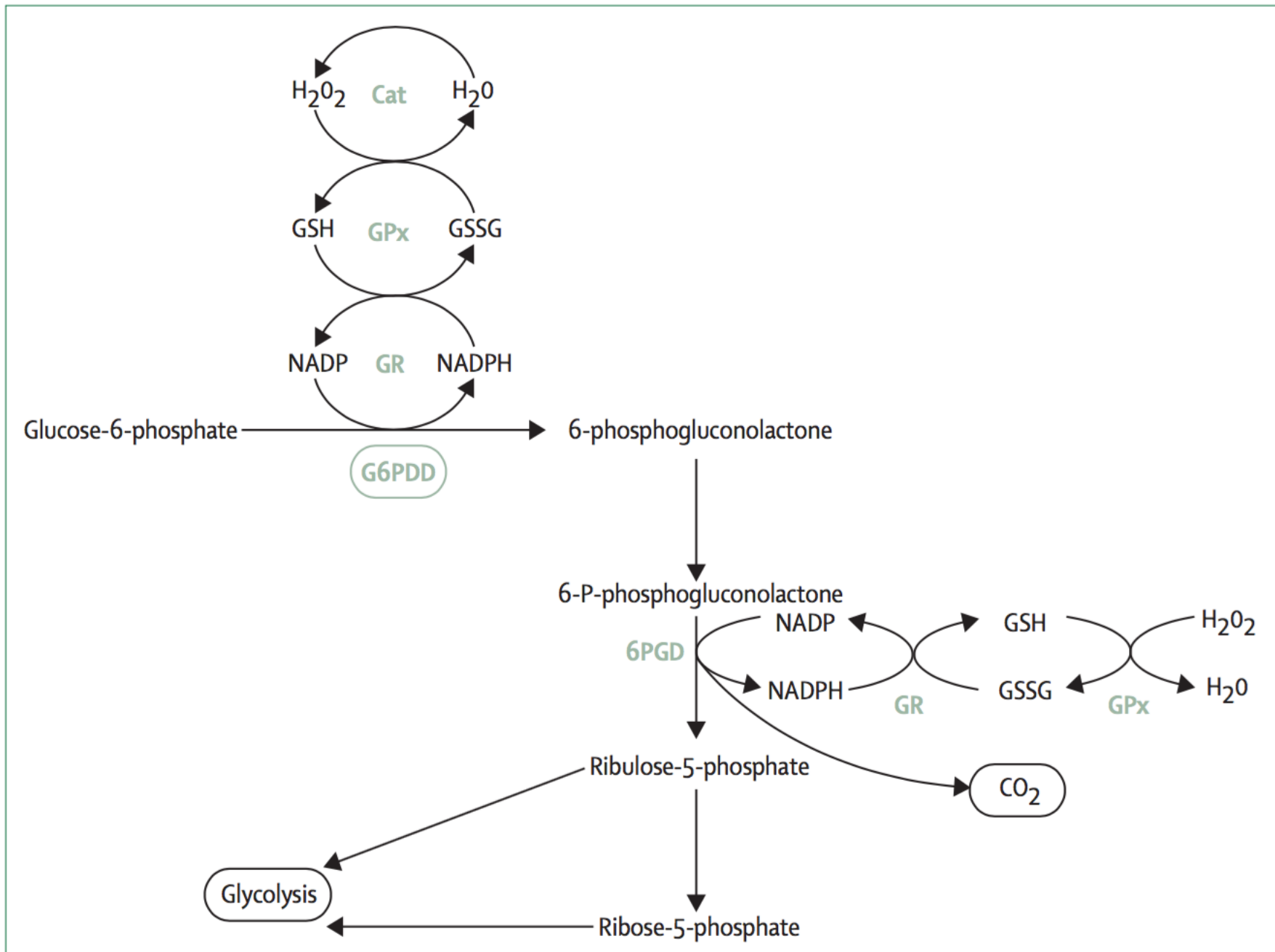
- Immuungemedieerd (DIIHA)
- Niet-immuungemedieerd
 - **Megaloblastische** anemie
 - Foliumzuur tekort:
MTX(3-9%), Co-trimoxazole, fenobarbital, fenytoïne...
 - Vitamine B12 tekort:
Metformine (±9%), PPI's (langdurig)
 - **Sideroblastische** anemie (genoeg ijzer maar defecte incorporatie)
 - Pyridoxine tekort:
Isoniazide, Pyrazinamide
 - Koper tekort:
Penicillamine, teveel zink
 - Onderdrukking beenmerg:
Chloramfenicol, Linezolid, Busulfan
 - **Methemoglobinemie**
 - Directe oxideerders: benzocaine, prilocaine, dapsone
 - G6PD deficientie,

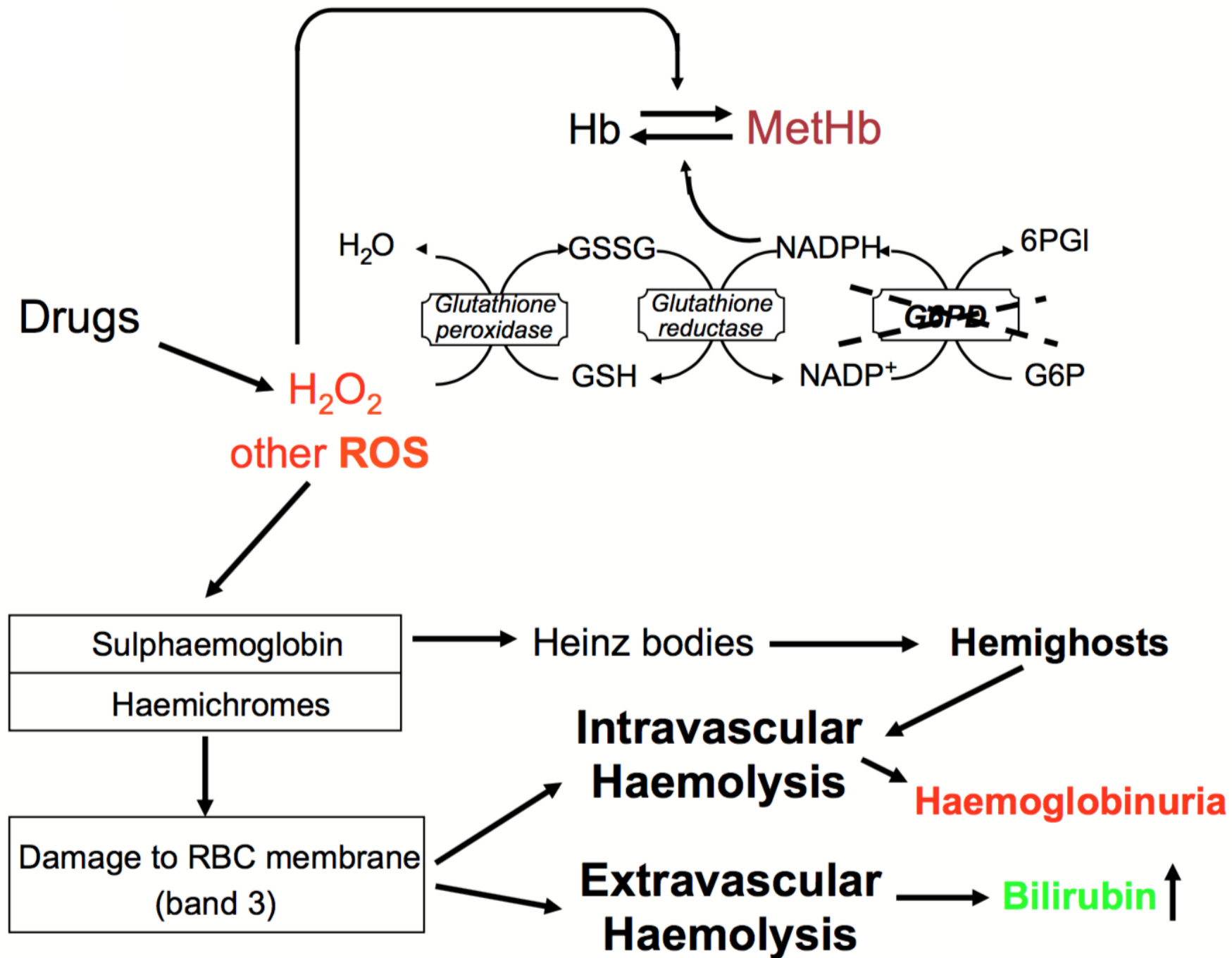
6-Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie

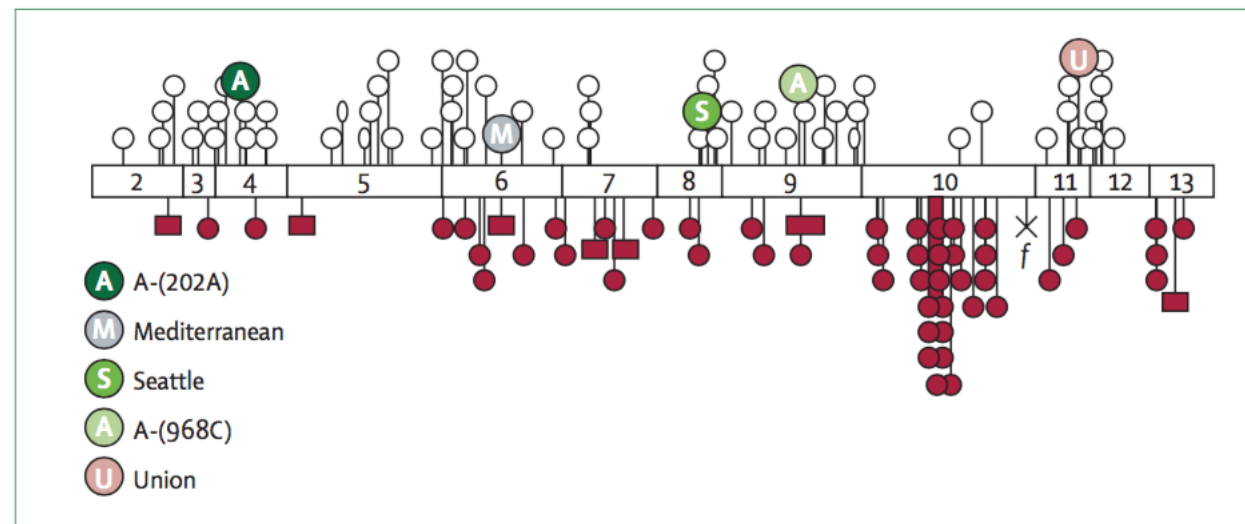
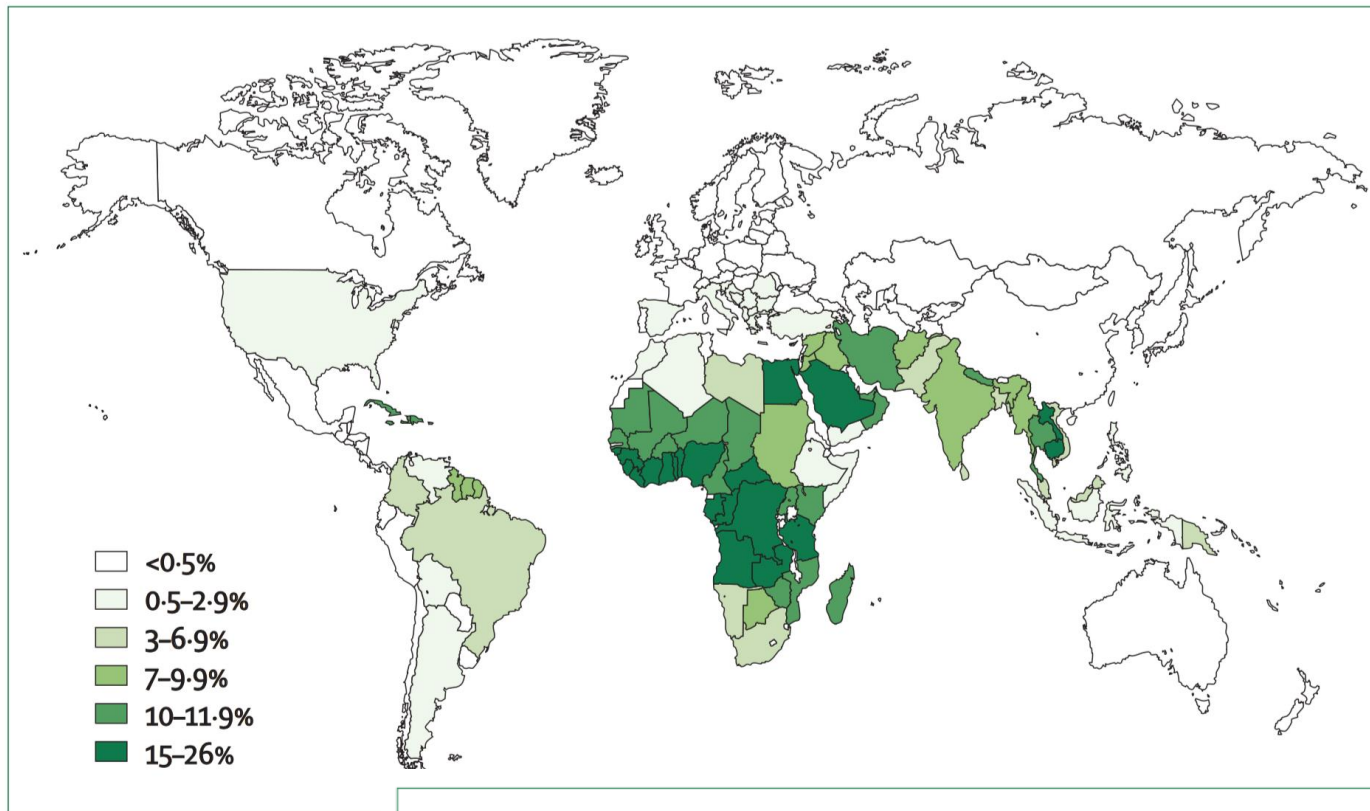
- Drug geïnduceerde oxidatieve hemolytische anemie
 - Jaarlijks wereldwijd >4000 sterfgevallen
- Meest frequente oorzaak: 6GDP deficiëntie
Erfelijke aandoening X-linked
 - 400+ varianten met verschillende ernst
 - 400,000,000 mensen op de wereld !
 - Maar Caucasians <1/1000
 - “voordeel” ivm malaria: prevalentie groter in Afrika!
- GM die absoluut moeten vermeden worden:
 - Dapsone, Nitrofurantoin, Primaquine, Rasburicase, Phenazopyridine, methyleenblauw, Toloniumchloride
 - Directe in vitro meeting niet mogelijk
- Behandeling
 - **STOP** oorzakelijk gm
 - Zeldzaam transfusie rbc
- Er bestaan andere zeldzame defecten



Clinical course of acute haemolytic anaemia in *an adult volunteer* receiving primaquine. Tarlov et al (1962)







Medication	<i>Williams Hematology</i> ^[8]	<i>Nelson Textbook of Pediatrics</i> ^[9]	<i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> ^[10]
Acetanilid	Avoid	No contraindication	Avoid
Aspirin (acetylsalicylic acid)	No contraindication	Avoid	No contraindication
Chloramphenicol	No contraindication	Avoid	No contraindication
Chloroquine	No contraindication	Avoid	No contraindication
Dapsone	No contraindication	No contraindication	Avoid
Dapsone/chlorproguanil	No contraindication	No contraindication	Avoid
Dimercaptosuccinic acid	Avoid	No contraindication	No contraindication
Furazolidone	Avoid	No contraindication	No contraindication
Glibenclamide (glyburide)	Avoid	No contraindication	No contraindication
Isobutyl nitrite	Avoid	No contraindication	No contraindication
Methylthioninium chloride (methylene blue)	Avoid	Avoid	Avoid
Nalidixic acid (NeGram)	Avoid	Avoid	Avoid
Niridazole (ambilhar)	Avoid	No contraindication	Avoid
Nitrofurantoin (furadantin)	Avoid	Avoid	Avoid
Pamaquine	No contraindication	Avoid	No contraindication
Phenacetin	No contraindication	Avoid	No contraindication
Phenazopyridine (pyridium)	Avoid	Avoid	Avoid
Phenylhydrazine	Avoid	No contraindication	No contraindication
Primaquine	Avoid	Avoid	Avoid
Probenecid	No contraindication	Avoid	No contraindication
Mepacrine	No contraindication	Avoid	No contraindication
Sulfacetamide	Avoid	No contraindication	No contraindication
Sulfamethoxazole	No contraindication	No contraindication	Avoid
Sulfanilamide	Avoid	No contraindication	No contraindication
Sulfapyridine	Avoid	No contraindication	No contraindication
Thiazolesulfone	Avoid	No contraindication	No contraindication
Tolonium chloride (toluidine blue)	Avoid	No contraindication	No contraindication
Cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole)	No contraindication	Avoid	Avoid
Urate oxidase	Avoid	No contraindication	No contraindication
Vitamin K analogues	No contraindication	Avoid	No contraindication

Drugs that should be avoided by patients with G6PD-deficiency according to three leading textbooks

PMID 20701405

Paracetamol (acetaminophen)
Aspirin (acetylsalicylic acid)
Aminophenazone
Antipyrine
Ascorbic acid (vitamin C)
Chloramphenicol
Chloroquine
Ciprofloxacin
Dipyrone (metamizole)
Succimer (dimercaptosuccinic acid)
Furazolidone
Glibenclamide (glyburide)
Isoniazid
Isosorbide dinitrate
Norfloxacin
Nalidixic acid
Mepacrine
Quinine
Sulfacetamide
Sulfanilamide
Sulfasalazine
Sulfisoxazole
Thiazosulfone
Cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole)

**Drugs that were considered
unsafe by at least one source,
but according to our review
can probably be given safely
in normal therapeutic doses
to G6PD-deficient patients**

Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

An Evidence-Based Review Drug Saf 2010; 33 (9): 713-726

EBM?

Drugs that can trigger haemolysis in G6PD-deficient subjects (Luzzatto)

British Journal of Haematology, 2014, **164**, 469–480

Category	Predictable haemolysis	Possible haemolysis
Antimalarials	Dapsone, Primaquine, Methylene blue	Chloroquine, Quinine
Analgesics/Antipyretic	Phenazopyridine	Aspirin (high doses) Paracetamol
Antibacterials	Cotrimoxazole, Sulfadiazine Quinolones (ciprofloxacin, ofloxacin) Nitrofurantoin	Sulfasalazine
Other	Rasburicase, Toluidine blue	Chloramphenicol, Isoniazid, Ascorbic acid, Glibenclamide, Vitamin K, Isosorbide Dinitrate

*We think that the principles of evidence-based medicine serve well the cause of establishing the efficacy of drugs, but they are more difficult to apply to the side-effects of drugs, where even an isolated case report, if well documented, must be taken seriously. Therefore our list is a bit longer, and we have preferred to classify the effect into 2 groups, where **predictable haemolysis** means that AHA can be expected in a G6PD-deficient patient, whereas **possible haemolysis** means that AHA may or may not take place, depending on dosage, other concomitant drugs, co-morbidity and other factors.*

PMID: 24372186



Benzocaïne ...

- Gebruikt bij *lokale* anesthesie
 - endoscopische procedures vb. transoefagale echocardiografie (TEE)
 - bepaalde procedures bij de tandarts
- Directe oxidatie van het hemoglobine
 - $\text{Fe}^{++} \rightarrow \text{Fe}^{+++}$
 - Chocoladekleurig bloed
 - Geen zuurstofbinding $\rightarrow$ cyanose
 - **Binnen 30-90 min na gebruik**
 - 1/1500 patiënten (IDR)
 - Bepaalde metabolieten verantwoordelijk
 - Dosisgebonden ! ?
- Behandeling
 - Snel (juiste dosis!) methyleenblauw (itt tot 6GPD deficiëntie !)
- Andere directe oxiderende smoleculen
 - Prilocaine (Emla®), celecoxib, nitraten, dapsone



PMID: 25657447

Als medical device

ooit op de Belgische markt

Met goedkeuren FAGG



Samenstelling :

Lichen islandicus 50mg Benzocaïne 10mg Wijnsteen zuur 15mg-Isomalt-Chlorofyl kopercomplex.



Besluit

- Zeldzaam maar toch belangrijk
 - **Tijdig herkennen kan levensreddend zijn**
- Bepaalde moleculen meermaals gezien
 - NSAID's indomatacine, piroxicam
 - Sulfonamides
 - Penicillines en cefalosporines
 - “oude” antiepilepica
 - Kinine, dapson
 - Allopurinol
 - Nitrofurantoiïne
- Achterliggend mechanisme soms nuttig in het catalogeren van de ongewente effecten
- Pharmacogenetica zal toenemende rol spelen
- Regelgevende organen weten het soms ook niet
 - Of hoe beperkend JA/NEEN beslissingen soms zijn



Dank U voor Uw aandacht

Hans.DeLoof@uantwerpen.be

