

Clinical Guidelines הנחיות קליניות מעודכנות

קווים מנחים, המלצות

וניירות עמדה

לטיפול תרופתי באנשים חסרי האנזים G6PD

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים

האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית

ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית

האגף להבטחת איכות

2011

מבוא

חוסר באנזים glucose-6-phosphate dehydrogenase הוא החסר האנזימטי הנפוץ ביותר בבני אדם.

חסר זה הוא, למעשה, קבוצה של פגמים תורשתיים, בעטיים פעילות האנזים G6PD בכדוריות הדם ירודה בצורה משמעותית, ולאחר חשיפה לשורה של כימיקלים ותרופות נגרמת אנמיה המוליטית על רקע הרס הכדוריות האדומות. (1-5)

חסר האנזים נמצא בשכיחות הגבוהה ביותר באוכלוסיות ממוצא אפריקני, ים תיכוני ואסייתי, אך גם בתפוצה עולמית. קיימים טיפוסים רבים של האנזים הפגוע, הנבדלים זה מזה מבחינה גנטית, אלקטרופורטית וקלינית. הטיפוסים השכיחים לחסר האנזימטי הם G6PD A-, המצוי בשחורים ממוצא אפריקני, והטיפוס הים תיכוני המצוי באוכלוסייה הלבנה. הצורות הקשות יותר של חסר G6PD הן נדירות יותר, והן קשורות באנמיה המוליטית לא ספרוציטית. (6-7)

בישראל נפוץ הטיפוס הים תיכוני, השכיח בארצות הים התיכון, ובתת היבשת ההודית.

הגורמים ההמוליטיים בחסר האנזים G6PD הם בעיקר מצבי דחק, תרופות ואכילה של גרגירי פול. אולם, טרם נקבע גודל השפעתו של כל גורם. לכן, נושא השימוש בתרופות בחולים חסרי האנזים G6PD הוא מקור לוויכוח בנוגע לחלקן בהמוליזה מבחינה איכותית וכמותית.

בשנת 2003 פורסם נייר העמדה הראשון בנושא זה, אשר מטרתו היתה ליצור הנחיות אחידות אשר יקלו על הרופאים המטפלים בחולים חסרי האנזים G6PD בקבלת החלטות לגבי הטיפול התרופתי, אשר יינתן להם.

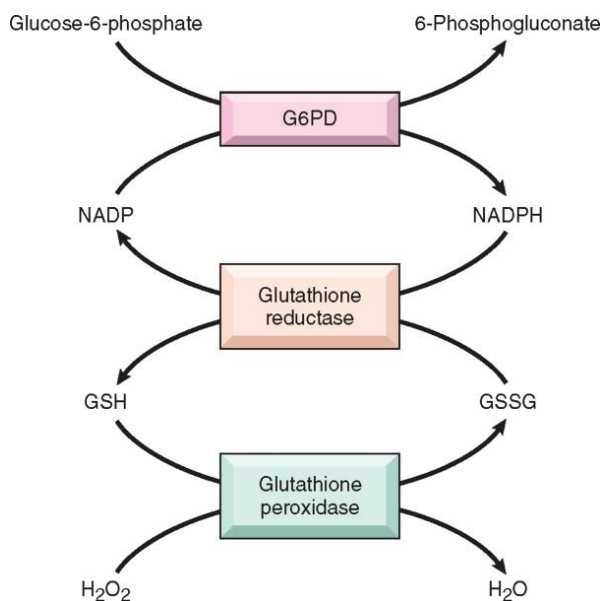
החלטנו לסקור שוב את הספרות ולבדוק האם חלו שינויים בהנחיות לעומת שנת 2003.

להלן מובאות ההנחיות המעודכנות.

תפקיד האנזים

גלוקוז-6-פוספאט-דה-הידרוגנאז הוא אנזים מפתח בתחזוקת התא ובשמירה על תפקודו וחיוניותו. תפקוד האנזים חשוב במיוחד בכדורית הדם האדומה. האנזים מזרז את השלב הראשון במסלול ההקסו-מונו פוספאט, בהפיכת גלוקוז-6-פוספאט ל-6 - פוספו-גלוקונו-לקטון ומחזר את ה- NADP ל- NADPH. בכדורית האדומה מסלול זה הוא המקור היחיד ל- NADPH, אשר הנו חיוני להגנת התא מפני נזק חימצוני, אשר הכדוריות האדומות חשופות אליו במיוחד. למרות שהחסר באנזים קיים בכל התאים בגוף, ההתבטאות של החסר הינה בראש ובראשונה המוליזה כיוון שלכדוריות האדומות אין מקור אלטרנטיבי ל- NADPH. בנוסף, פעילות האנזים יורדת עם הזדקנות התא ובתאים בהם האנזים פגום הוא מגביל את אורך חיי התא. בעת התרחשות ההמוליזה נוצרים גופיפי היינץ, שהם חלקי המוגלובין יחד עם מרכיבי משתית חלבוניים, המצריכים נוכחות חמצן ליצירתם. נראה כי התרופות מגדילות את העקה החמצונית הקיימת בכדורית הדם האדומה וכך נוצרים רדיקלים חופשיים וכן רמה נמוכה של H_2O_2 , אשר גורמים לחמצון הגלוטטיון ולעליה ברמה הדי-סולפידית של הגלוטטיון (GSSG) או להתרכבות ההמוגלובין עם הגלוטטיון, ליצור דיסולפיד מורכב, אשר מערער את יציבות ההמוגלובין, גורם ליצירת קשרים די-סולפידים אחרים בתוכו ולהתפרקות ההמוגלובין. (1-7)

לצורך תיקון נזקי החמצון ושמירה על שלמות המבנה של הכדוריות האדומות יש צורך בגלוטטיון מחוזר בכמות מספקת, כלומר אספקה של NADPH. בחסר האנזים הכדורית לא מסוגלת לעמוד בקצב החיזור הרצוי, עולה ההעקה החמצונית בכדורית ונוצרים גופיפי היינץ. גופיפי היינץ פוגעים בגמישות הממברנה וביכולתה של הכדורית להתאים את עצמה לסביבה. לכן הכדוריות נהרסות בקלות ומוצאות מזרם הדם.



גנטיקה וביוכימיה

הגן לאנזים G6PD ממופה בכרומוזום X. האנזים G6PD מורכב, כנראה, מ-2 תת יחידות שוות. האנזים התקין, G6PD B, הוא הטיפוס הנפוץ ביותר בכל קבוצות האוכלוסייה שנבדקו. חסר בפעילות האנזימטית נובע בדרך כלל מהפחתה או חוסר ייצור, ירידה בפעילות עקב שנוי מבני (מוטאציות). הסיבות השכיחות לחסר האנזימטי הן, כנראה, עליה בפירוק האנזים בשילוב עם ירידה בפעילות האנזים, אך קיימים טיפוסים של חסר אנזימטי עם ירידה בפעילות בלבד. (1)

בקרב האוכלוסייה ממוצא אפריקני, שכיח טיפוס אחר של האנזים הנקרא G6PD A+, אשר קיים ב-20% מכרומוזומי X אך נמצא גם בקרב 20% מהשחורים האמריקניים. טיפוס זה שונה מהטיפוס G6PD B הרגיל בחומצה אמינית אחת. ישנם טיפוסים רבים נוספים שהם נורמלים אך שונים מורפולוגית מטיפוס B.

מוטאציות

זוהו כ-400 מוטאציות הכרוכות בירידה בפעילות באנזים. סוגים אלו נבדלים זה מזה במגוון תכונות, כולל רמת פעילות האנזים והשארית האנזימטית הפעילה הקיימת, נידות אלקטרופורטית, זיקה לסובסטרט ואנלוגים שלו, יציבות בחימום ו-pH אופטימאלי. נציין את שני הסוגים החשובים ביותר לענייננו:

G6PD A⁻ הסוג האפריקני

החוסר באנזים אצל אפריקנים הוא קל יחסית, כ-10-15% מפעילות האנזים עדיין קיים. בקרב אפרו-אמריקאים תדירות התבטאות הגן היא כ-20%. כיום ידוע כי חסר זה מצוי גם במכסיקו ודרום אירופה. לסוג זה של חסר אנזימטי חשיבות קלינית בכל הנוגע למתן תרופות מסוימות, כיוון שמרבית ארועי ההמוליזה עקב שימוש בתרופות מסוימות דווחו בחולים עם חסר מסוג A⁻, שאיננו קיים בישראל. (5)

הסוג הים תיכוני

צורת החסר הנפוצה ביותר בישראל היא הצורה הים תיכונית. שכיחות החסר האנזימטי היא כ-20% בקרב אנשים ממוצא עיראקי ויכולה להגיע לכדי 60% בקרב יהודים ממוצא כורדי. מספר מחקרים אחרים מצאו בישראל סוגים נוספים של החסר:

G6PD Bnei-Brak ו-G6PD Bat-Yam, G6PD Ashdod, G6PD Ramat-Gan המוליטית לא כרונית. הסוג G6PD Lifta נמצא דומה לצורה הים תיכונית, ולבסוף, סוג Tel-Hashomer הדומה לטיפוס A- הנפוץ יותר בשחורים. יש לציין כי כל הטיפוסים הללו נבדלים בתכונותיהם הביוכימיות. במקרה של הטיפוס A- והטיפוס הים תיכוני האנזימים מיוצרים בכמות נורמלית או קרוב לנורמלית, אבל יציבותם ירודה ביותר, וכן פעולתם ירודה יותר. לכדוריות הדם בטיפוסים אלו יש אחוז הישרדות קרוב

לנורמלי. במקרה של טיפוס A- הדבר נובע מהתנגדות להשפעה המעכבת של NADPH ובמקרה של הטיפוס
הים תיכוני, מדובר בזיקה גבוהה במיוחד ל- NADP ולגלוקוז-6-פוספאט.

אבחנה

אבחנה של חסר G6PD תלויה בהדגמה של פעילות אנזימטית ירודה במבחן כמותי או בבדיקת סקירה.
בדיקה של פעילות האנזים נעשית על ידי מדידת חיזור NADP ל- NADPH באמצעות ספקטרופוטומטר על
סגול. קיימים מבחני סקירה ויזואלים. המבחן הפלואורוסצנטי הוא מבחן הסקירה הפשוט, האמין והרגיש
ביותר. במבחן זה, המבוסס על הפלואורסצנטיות של NADPH, מוסיפים NADP וגלוקוז-6-פוספאט
להמוליזט של הכדוריות האדומות, ולאחר זמן קצר מטפטפים את התערובת על נייר סופג ובודקים אותו תחת
אור על סגול. פלואורסצנטיות מעידה על נוכחות NADPH, שנקשר על ידי G6PD.
לעתים קיים קושי באבחון הטרזויגוטיות מכיוון שהתאים מציגים תמונה מעורבת מבחינת פעילות האנזים,
אך באמצעות שיטות היסטוכימיות המדגימות פעילות אנזימטית לגבי כל תא ותא או על ידי מבחנים
ביוכימיים במצע תאים, ניתן להתגבר על הבעיה.
במצבים של אנמיה לא ספרוציטית, הזיהוי יעשה על ידי שיטות ביוכימיות בהם נקבע בתנאים הסטנדרטים
ה- K_{m} של האנזים לגבי NADP וגלוקוז-6-פוספאט, ה- pH האופטימלי והניידות האלקטרופורטית. (1-7)

ההתבטאות הקלינית של חוסר באנזים

מרבית הפרטים חסרי האנזים G6PD אינם מבטאים כל סימן קליני, אך בזכרים הומוזיגוטיים לחסר
האנזים G6PD מהטיפוסים A- והים תיכוני, תהיה המוליזה כרונית קלה מאד. אורך חיי הכדוריות האדומות
יורד ל- 100 ימים, וריכוז ההמוגלובין נמוך בכ- 1 gr/dl, בהתאמה. (1)
הביטוי הקליני העיקרי בחסרי האנזים G6PD הוא אנמיה המוליטית, בדרך כלל חולפת, עם
היפרבילירובינמיה בלתי ישירה.
הגורמים ההמוליטיים בחוסר האנזים G6PD הם שונים: אכילת פול, מתן תרופות מסוימות, מצבי דחק,
בעיקר מחלות חום ומחלות זיהומיות.
Favism - אנמיה המוליטית המתרחשת לאחר אכילת גרגירי פול (fava beans). כל החולים הסובלים מ-
favism הם חסרי האנזים, אך לא כל חסרי האנזים יסבלו מ- favism כתוצאה מאכילת פול. תופעת ה-
favism מתרחשת בעיקר בילדים מתחת לגיל 5 שנים וכמעט איננה מתרחשת במבוגרים. תמס הדם בשל ה-
favism יכול לגרום למוות.

בישראל זו תופעה נפוצה ולעיתים שאיפת אדי הפול המתבשל או מעבר ליד שדה פול מספיקים כדי לגרום להמוליזה. זוהו שני מרכיבים בגרגירי הפול הגורמים להמוליזה (isouramil, divicine), אך המנגנון המדויק איננו ידוע עדיין. בכמות קטנה (עד 2.5 גרם) מחומצנות קבוצות תיוליות (-SH) ומדלדל מאגר הגלוטטיון המחוזר של כדוריות הדם. בכמות גדולה יותר נפגע מסלול המטבוליזם של כדורית הדם והסידן המצטבר פוגע במבנה ובגמישות של כדורית הדם.

צהבת של הילוד - אחד מהמצבים בהם החוסר באנזים G6PD הוא מסוכן ביותר ויכול להסתיים

בקרניקטרוס, במוות או בשיתוק מוחין. הקשר הנסיבתי שבין צהבת של הילוד והחסר באנזים G6PD הוכח ללא צל של ספק, אך קרוב לוודאי אין מדובר בהמוליזה בלבד, אלא כנראה חוסר תפקוד האנזים בכבד הבלתי בשל של הילוד. הסיכון לפתח צהבת של הילוד שונה בין אוכלוסיות שונות ובסביבות שונות.

הגורם החשוב ביותר הקשור בקבלת תרופות הוא השפעת מצבי דחק, בעיקר מחלות זיהומיות, המשפיעים על התפתחות האנמיה ההמוליטית בחולים חסרי G6PD:

מחלות זיהומיות - בימים הראשונים להתפתחות מחלה זיהומית אצל חסרי G6PD יכולה להופיע אנמיה

בצורה פתאומית. אנמיה המוליטית אופיינית יותר במקרים של דלקת ריאות חיידקית, אך גם טיפוס הבטן

וזיהומים הנגרמים על ידי Rickettsiosis, Salmonella, E.Coli, Streptococci β hemolytic

ונגיפים כמו EBV ו-CMV עלולים לגרום לאנמיה המוליטית. האנמיה ההמוליטית בעקבות זיהום היא מתונה בדרך כלל וחולפת עם נסיגת התהליך הזיהומי.

שימוש בתרופות - אנמיה המוליטית כתוצאה משימוש בתרופות אצל חסרי G6PD מתחילה 1-3 ימים לאחר

מתן התרופה, ריכוז ההמוגלובין יורד בכ- 3-4 גר/דצלי. בחולה מטיפוס A-ההמוגלובין יחזור לרמה

נורמלית תחת המשך מתן התרופה באותם המינונים. אצל חולים עם חסר מהטיפוס הים תיכוני התהליך

חמור יותר ואז יש להפסיק את מתן התרופה. יש המייחסים לאנמיה ההמוליטית הנגרמת משימוש בתרופות

חלק חשוב בתחלואה הקשורה בחסר G6PD אך למעשה מחלות זיהומיות מהוות חלק חשוב יותר.

קיים קושי בהוכחת הפעילות ההמוליטית של תרופות על חולים חסרי G6PD משום שמבחנים in-vitro

הקיימים כיום אינם מספקים, וטרם נמצא מודל חיה טוב לבדיקת ההשפעות ההמוליטיות של תרופות על חסרי האנזים.

מטרות הסקירה הנוכחית ודרך ביצועה

קיימת אי הסכמה בקרב החוקרים לגבי התרופות האסורות בשימוש בחסרי G6PD, ומהן התרופות בהן ניתן להשתמש ללא חשש. (8-10) המקורות המצוטטים בנושא זה הם מצומצמים וישנים, ורובם מסתמכים על אותן טבלאות.

ועדה מטעם ההסתדרות הרפואית שהוקמה בשנת 2002 שמה לה למטרה לעדכן את הרשימה, והוציאה הנחיות קליניות לטיפול תרופתי בחולים חסרי G6PD.

לאור חוסר האחידות הנמשך בישראל ובעולם לגבי התרופות האסורות בשימוש בחולים אלה בוצעה השנה סקירת ספרות מקיפה ע"י צוות היחידות לפרמקולוגיה קלינית במרכז הרפואי אסף הרופא ובמרכז הרפואי קפלן. הסקירה כללה את כל המחקרים הקליניים, עבודות מעבדה, דיווחי המקרה, וניירות עמדה שפורסמו בספרות העולמית במשך 50 השנים האחרונות וכללו התייחסות לטיפול תרופתי בחולים חסרי G6PD. תוצאות עבודה מקיפה זו פורסמו כהנחיות קליניות בעיתונות מדעית מובילה, ועל סמך העבודה גובש נייר עמדה זה.

(Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010 Sep 1;33(9):713-26.)

להלן רשימה מעודכנת של ההמלצות לגבי שימוש בתרופות בחוסר האנזים G6PD:

תרופות האסורות בחולים חסרי האנזים G6PD:

1. Methylene Blue (11-16)
2. Nitrofurantoin (Macrochantin®, Uvamin®)(2,7,17-21)
3. Phenazopyridine (Sedural®)(22-28)
4. Primaquine (Primaquine®)(2,3,29-32)
5. Dapsone (Avlosulfon®)(11,33-36)
6. Rasburicase(37,38)
7. Toulidine Blue(11,39,40)

תרופות האסורות לשימוש בחולים חסרי האנזים G6PD, אך אינן נמצאות בשימוש קליני בישראל:

1. Acetanilid
2. Phenylhydrazine
3. Niridazole
4. Sulfapyridine

תרופות שבעבר נחשבו לא בטוחות לשימוש אך בעקבות סקירת הספרות הוצאו מן הרשימה וכעת ניתן

להשתמש במינון רגיל גם בחולים חסרי האנזים G6PD:

1. Acetaminophen (Paracetamol) – תרופה אנלגטית ואנטיפירטית נפוצה. ישנם מספר דיווחים על המוליזה בחסרי G6PD בעקבות מתן אצטאמינופן, אך בקריאה מדוקדקת של הדיווחים מסתבר שבכל המקרים מדובר במתן מינוני יתר משמעותיים (41-43). במחקר מעבדתי התרופה לא קיצרה את אורך חיי הכדוריות האדומות (17,18). נראה כי במינון מקובל אין מניעה ממתן תרופה זו לחסרי האנזים.
2. Acetylsalicylic acid - נראה כי מינון גבוה במיוחד של אספירין מביא לקיצור לא משמעותי באורך חיי הכדוריות האדומה בחסרי G6PD. במחקרים רבים נטען כי ההמוליזה המתרחשת (אם בכלל) תוך שימוש במינון רגיל של אספירין (עד 50 מ"ג לק"ג משקל גוף ביום) נובעת מהמחלה הזיהומית והחום, ולא על

רקע השימוש בתרופה (16). בניסוי שבו ניתנה התרופה לנבדקים שקיבלו כדוריות אדומות מסומנות חסרות G6PD מן הטיפוסים A- והים תיכוני, לא נמצא הרס של הכדוריות האדומות (17). בעבודה אחרת, ניתן אספירין במינונים של 50 מ"ג לק"ג במשך 4 ימים לחסרי G6PD בריאים שחורים ולבנים, ולא נצפתה אצלם המוליזה. המחברים מסיקים, שלגבי הטיפוסים השכיחים של חסר G6PD, שאינם קשורים באנמיה המוליטית כרונית, אין לאספירין השפעה המוליטית (10). אולם, בעבודה אחרת נמצא, שכאשר הדגירו כדוריות אדומות חסרות G6PD בנוכחות אספירין או H_2O_2 בנפרד, לא נצפתה המוליזה, אך בשילוב של שניהם, נצפה הרס של הכדוריות האדומות ביחס ישר לריכוז האספירין. המחברים הסיקו, כי במצב חימצוני, כמו למשל בזמן זיהום חד, תהיה לאספירין השפעה המוליטית על חסרי G6PD (18,46-48).

לגבי השימוש באספירין במינון נמוך לאורך זמן, כטיפול אנטי-רומבוטי, נבדקה ההשפעה של מתן אספירין במינון של 250 מ"ג ליום במשך שלושה חודשים ל-44 חסרי G6PD מן הטיפוס הים תיכוני, ובכל מהלך אותו זמן לא נמצאה אצלם כל עדות להמוליזה. שני נבדקים חלו במהלך התקופה במחלת חום דמוית שפעת, והמשיכו את הטיפול באספירין, וגם במקרים אלה לא נצפתה המוליזה. מכאן, שאספירין הוא בטוח לחסרי G6PD (19).

3. Aminopyrine – תרופה אנלגטית, אנטיפירטית ונוגדת דלקת. ישנו דיווח אחד בספרות על המוליזה בעקבות מתן התרופה בחולה חסר G6PD (17), אך בעבודות מאוחרות יותר נבדקו 171 מקרים של מתן התרופה בחולי חסר G6PD ללא תופעות לוואי משמעותיות (20). על סמך ממצאים אלה אנו מסיקים שניתן להשתמש בתרופה ללא חשש במינונים המקובלים.

4. Antipyrine – תרופה אנלגטית ואנטיאינפלמטורית המשמשת לטיפול מקומי בתכשירים המיועדים לאזניים. ישנו בספרות דיווח אחד בלבד על המוליזה לאחר נסיון אובדני ונטילת מינון גבוה במיוחד של התרופה (49). על סמך הספרות הקיימת אין מניעה ממתן תכשיר זה לחולי חסר G6PD.

5. Ascorbic acid (Vitamin C) - גורם לירידה של רמות ה-GSH בכדוריות אדומות חסרות G6PD, ובעל השפעה מחמצנת על המוגלובין וחלבונים אחרים. דיווחים קיימים על המוליזה בחסרי G6PD בעקבות מינונים גבוהים של ויטמין C (mega dosing) אולם, במינונים תרפויטיים אין סכנה במתן ויטמין C לחסרי G6PD (50-52). במחקרים מעבדתיים נצפתה השפעה על אורך כדוריות הדם האדומות רק במינונים הגבוהים פי מאה מהמינון הטיפולי המקובל.

6. Chloramphenicol - כדוריות מסומנות חסרות G6PD מטיפוס A- שנתנו לנבדקים לא הושפעו מתרופה זו (20). אולם היו מספר דיווחים על אנמיה בחולים חסרי האנזים G6PD, בעיקר מהטיפוס הים תיכוני, אשר קיבלו מנות טיפוליות של כלורמפניקול. רוב הדיווחים היו בחולים אשר קיבלו את התרופה על רקע של טיפוס הבטן או מחלת חום, אשר יכולות להיות הגורם להמוליזה בפני עצמן. במחקר שבוצע על חולים עם חסר אנזימטי חמור מהטיפוס הקנטוני והסיני, הראו כי כדוריות דם של חולים אשר חלו בטיפוס הבטן ולא טופלו, היו בעלות אורך חיים קצר מהרגיל. לעומת זאת, כדוריות דם אצל אותם חולים עם טיפוס הבטן אשר טופלו בכלורמפניקול, היו בעלות אורך חיים נורמלי. כלומר, לפי עבודות אלו ולפי

מאמרו של Beutler אפשר לתת כלורמפניקול במינון טיפולי לאנשים חסרי האנזים G6PD (4,17,20,50-).
(53)

7. Chloroquine - תכשיר אנטי מלריה, ממשפחת ה-4 - אמינוקווינולונים, שנמצא, בניסויים עם כדוריות אדומות מסומנות חסרות G6PD, שאינה גורמת לאנמיה המוליטית אצל חסרי G6PD מן הטיפוסים A-, ים תיכוני, ו-Canton. ישנם מספר דיווחים בספרות על המוליזה בחולים חסרי G6PD שנטלו כלורוקוין בשילוב עם תרופות אחרות כנגד מלריה. ניתן להסיק שכטיפול בודד אין מניעה ממתן כלורוקוין, אך יש להיזהר כאשר התרופה ניתנת בשילוב עם תרופות אחרות לחולים חסרי G6PD (4,7,17,57,58).

8. Metamizole (Dipyrone) - איננו מופיע באף רשימה, אך בעלון לרופא מופיעה אזהרה לגבי שימוש בתרופה באנשים חסרי G6PD. נמצא דיווח בודד על אנמיה המוליטית כתוצאה משימוש בתרופה. בסקירה מקפת שנערכה ומתוך התגובות שקיבלנו, לא נמצא קשר ודאי בין התרופה להמוליזה, ולכן אין איסור להשתמש בתרופה, במינון הרגיל המקובל, באנשים חסרי האנזים G6PD (20).

9. Dimercaptosuccinic acid (DMSA, Succimer) – למרות מקרה מדווח אחד של המוליזה בעקבות מתן DMSA (59), ישנם מספר עבודות שבדקו את השפעת התרופה על כדוריות הדם האדומות של חולי חסר G6PD ולא מצאו כל השפעה (60).

10. Furazolidine – תרופה אנטיבקטריאלית הניתנת בעיקר לדלקות מעיים חיידקיות וטפיליות. ישנו דיווח בודד על נער עם חסר G6PD שפיתח המוליזה וצהבת בעקבות מתן התרופה, אך בעבודה מאוחרת יותר נמצאו 23 דיווחים על מתן התרופה בחולים חסרי G6PD, ולא תוארו ארועי המוליזה (20). כפי הנראה ניתן לתת את התרופה בבטחה לחולים אלה. (55)

11. Glibenclamide (Glyburide) – סילפונילאוריאה מדור שני המשמש לטיפול בסכרת מסוג 2. ידוע כי התרופה גורמת במקרים מסויימים לאנמיה המוליטית על רקע אוטואימוני. ישנם שני דיווחים בספרות על המוליזה בחולים חסרי G6PD. לא נראה ששכיחות ההמוליזה בחולי G6PD מוגברת בהשוואה לאוכלוסייה ללא חסא אנזימטי, וניתן לתת את התרופה לחולים אלה בבטחה במינונים הרגילים. (61-63)

12. Isoniazid – פירידוקסין המשמש בעיקר כטיפול נגד שחפת. ישנם 3 דיווחים בספרות על המוליזה בחולים חסרי G6PD שטופלו בתרופה זו (64), אם זאת עבודות מעבדה לא הדגימו השפעה של התרופה על אורך חיי כדוריות אדומות ללא G6PD (17). בהתאם לסקירה והמלצות של באטלר (7) אין מניעה משימוש בתרופה זו במינון המקובל בחולי חסר G6PD.

13. Isosorbide dinitrate – תרופה הניתנת לחולים אנגינוטיים. ישנו דיווח אחד על המוליזה בשני חולים עיראקיים עם חסר G6PD (65). עם זאת, במבחן תגר חוזר כעבור מספר שבועות לא נצפתה כל המוליזה באותם חולים. אין דיווחים נוספים בספרות, וניתן לרשום תרופה זו במינון המקובל לחולים עם חסר G6PD.

14. Nalidixic acid – תרופה זו עלולה לגרום אנמיה המוליטית באוכלוסייה הכללית. ישנם 3 דיווחים על המוליזה בחולים חסרי G6PD (66-68), ולאור זאת קיימת אזהרה בעלון התרופתי. יש לציין ששלושת החולים סבלו מזיהום חיידקי חמור, שבעצמו עלול לגרום המוליזה בחולים חסרי G6PD. לאור מיעוט הדיווחים בתרופה בעלת שימוש נרחב, ניתן להסיק כי במינון המקובל אין מניעה ממתן התרופה לחולים חסרי G6PD.

15. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin and Ofloxacin – פלורוקווינולונים, נגזרות של nalidixic acid. על סמך סקירת הספרות, לא נמצאו דיווחים על המוליזה בחולים חסרי G6PD שנטלו תרופות אלו. ישנם מספר דיווחים על אנמיה בחולים ללא חסר אנזימטי. בהוראות היצרן מופיעה אזהרה לגבי מתן התרופות בחולים חסרי G6PD, אך אזהרה זו נכתבה על סמך דיווחי המוליזה עקב מתן nalidixic acid, וכפי הנראה אינם רלבנטיים למתן קווינולונים. (68-70)

16. Quinacrine hydrochloride – תרופה הניתנת לעיתים נדירות לחולי מלריה. על סמך עבודות מעבדה (17) ודיווחים קליניים (32), אין מניעה משימוש בתרופה זו בחולי G6PD.

17. Quinine – תרופה נפוצה למלריה. לא נצפה אפקט המוליטי כאשר התרופה ניתנה לחולים חסרי G6PD או לחיות מעבדה עם חסר אנזימטי (4,17).

18. Sulfacetamide - קיים בישראל בתכשירים למתן עיני. לא נמצאו דיווחים לגבי השפעתו על חולים חסרי G6PD. מותר לתת לאנשים חסרי האנזים G6PD.

19. Sulfanilamide – תרופה בעלת תכונות כימיות דומות ל-sulfamethoxazole. ישנו דיווח על המוליזה בשני חולים חסרי G6PD שטופלו בתרופה (71). יש לציין שלתרופה יש תופעת לוואי של המוליזה בעד 12% מהאוכלוסייה הכללית (71-73). בכל מקרי ההמוליזה בחסרי G6PD ניתנו מינונים הגבוהים פי ארבעה מהמינון המקובל. הרושם הוא שהתרופה בטוחה לשימוש במינון המרגיל.

20. Sulfasalazine - תכשיר הכולל בתוכו 2 מרכיבים: 5-aminosalicylic acid ו-Sulfapyridine. נמצאה השפעה המוליטית על חסרי G6PD מטיפוס-A. אולם בעבודות אחרות, כולל עבודה מישראל, מדווחים מקרים של אנמיה עם יצירת גופיפי היינץ אצל מטופלים שאינם חסרי G6PD, וההשערה הייתה, שלתרופה יכולת לפגוע גם במערכת האנזימטית הנורמלית. כמו כן, המינון, בו נמצאה פגיעה המוליטית משמעותית בכדוריות האדומות החסרות G6PD היה קרוב למינון הטוקסי של התרופה, ובמינונים התרפויטיים לא נצפתה המוליזה בחסרי G6PD מטיפוס-A. מוסכם, של-Sulfapyridine השפעה המוליטית על חסרי G6PD, אולם לגבי מינון תרפויטי של Sulfasalazine, כנראה שאין השפעה המוליטית, לפחות לא על חסרי G6PD מטיפוס-A. לא קיימת אזהרה לגבי התרופה ב-Micromedex. קיימים מספר דיווחים, אך נראה כי במינונים טיפוליים מקובלים אין השפעה המוליטית, לפחות לא בסדר גודל השונה מזה הקיים באוכלוסייה הרגילה. (17,20,74-76)

21. Sulfisoxazole – כמו עם תרופות אחרות ממשפחה זו ישנם דיווחים על המוליזה בחסרי G6PD, אך בכל המקרים מדובר במינונים גבוהים במיוחד (7). אין מניעה ממתן התרופה במינון המקובל.

22. Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMX-SMZ) - לא נמצאו דיווחים חד משמעיים לגבי השפעת התרופה בחולים חסרי G6PD. השפעות ההמוליטיות שנצפו היו במינונים הגבוהים מן המקובל, אך במינונים מקובלים לא נצפתה המוליזה. כמו כן ההמוליזה שהתרחשה בנוכחות התרופה יכולה היתה להיות על רקע מחלות זיהומיות בעטיין ניתן הטיפול. מחקר אשר בדק האם ניתן לתת את התרופה Cotrimoxazole במינונים רגילים (בילדים עד 40 מ"ג לק"ג ליום ובמבוגרים עד 800 מ"ג Sulfamethoxazole ליום) מצא כי שיעור התרחשות האנמיה ההמוליטית בחולים חסרי G6PD היה זהה לזה של האוכלוסייה הרגילה. לפי עבודות אלו אין להימנע מטיפול בתרופה זו בחולים חסרי האנזים G6PD. יש לציין כי במקרים של זיהום ב- *Pneumocystis carinii* זוהי תרופת הבחירה בילדים (כאשר החלופה Dapsone גם היא בעייתית בחולים חסרי G6PD). (7,17,78)

חומרים כימיים האסורים בסביבת חולים חסרי G6PD:

1. Naphthalene – חומר ביתי להרחקת עש מארונות בגדים
2. TNT (trinitrotoluene) – חומר המשמש לייצור חומרי נפץ

3. הצעה לדף הסבר עבור הורים לתינוק חסר האנזים G6PD שיימסר לידיהם בבתי החולים

לדעת חברי הוועדה, דרושה אחידות לגבי המידע הנמסר להורים ולחולים בנוגע לחסר האנזים G6PD, מהותו, אופן השפעתו על חיי היומיום ודרכי ההתמודדות במצבים של המוליזה. חוסר האחידות ברשימות הניתנות בכל אחד מבתי החולים בארץ גורם לבלבול רב וחוסר וודאות מצד ההורים לילדים חסרי האנזים.

לפיכך, גיבשה הוועדה דף הסבר המיועד להורים, אשר ילדס נמצא/ה חסר/ת האנזים G6PD, שימסר בידיהם עם צאתם מבית החולים לאחר הולדת הילד/ה. לדעתנו, רצוי כי הדף יופץ גם בטיפות החלב, אצל רופאי המשפחה, מרפאות ילדים ומחלקות פנימיות בבתי החולים.

לדף הסבר שתי גרסאות:

גרסה מקוצרת - בה מתומצתים הכללים עליהם יש להקפיד לגבי ילדים חסרי האנזים G6PD. (נספח מס' 1).

גרסה מפורטת - להורים המעוניינים לדעת יותר לגבי חוסר באנזים G6PD. (נספח מס' 2).

4. קריאה לדיווחים נוספים.

אנו פונים בזאת לציבור הרופאים/ות בארץ לדווח על תופעות של המוליזה על רקע טיפול תרופתי כלשהו במטופלים חסרי האנזים G6PD.

את הדיווחים יש להפנות למרכז לייעוץ תרופתי בבי"ח "אסף הרופא"

טלפון 08-9779309

פקס 08-9779138

הורה יקר/ה

בבדיקת הדם שנערכה לבנכם/ בתכם נמצא חסר באנזים G6PD (גלוקוז-6- פוספאט - דה- הידרוגנאז).

מהו אנזים ה- G6PD ?

אנזים ה- G6PD נמצא בכל תאי הגוף ושומר עליהם מפני נזקי החמצון, הנגרמים כתוצאה מחילוף חומרים בגוף. אנזים זה חשוב במיוחד לתפקודם התקין של כדוריות הדם האדומות, משום ששם חילוף החומרים מוגבר וקיים חשש לנזקי חמצון. כאשר קיים חוסר באנזים, קשה לכדורית הדם לבצע את חילוף החומרים כראוי, דבר המסב לה נזק ומגביל את אורך חייה. קיימים מספר סוגים של חוסר באנזים G6PD. בארץ נפוץ מאד חוסר אנזים G6PD, הקרוי גם "הטיפוס הים תיכוני".

כיצד בא לידי ביטוי חסר באנזים G6PD ?

חסר באנזים G6PD אינו מסוכן ואינו גורם נזק כל עוד מתנהגים נכון. עלולה להיגרם אנמיה (ירידת ערך ההמוגלובין) עם הופעת צהבת, שתן כהה או חיזורון קיצוני במצבים של מחלת חום, מחלה זיהומית או מחלה קשה אחרת. כל אלה הם סימנים לפירוק מהיר של כדוריות דם אדומות וירידה חדה ברמת ההמוגלובין (אנמיה). פירוק מהיר של כדוריות דם אדומות יכול גם להתרחש אצל תינוקות מיד לאחר הלידה ומתבטא בצהבת של הילוד.

כיצד מטפלים באנמיה ובפירוק כדוריות הדם האדומות?

ברוב המקרים האנמיה איננה חמורה ולא יידרש כל טיפול. לעיתים רחוקות קצב פירוק כדוריות הדם האדומות מהיר ויש צורך במתן עירוי דם.

אז מה עושים ביומיום?

כפי שצוין, החוסר באנזים ה- G6PD אינו מסוכן ולכן ישנן מספר הגבלות מצומצמות ביותר שיש להקפיד עליהן:

- אסור לילדכם לאכול פול - במידה והילד/ה אכלה (או בא/ה במגע עם פול) יש לפנות מיד לרופא.
- אסור לילדכם לבוא במגע עם נפטלין (חומר המשמש נגד עש הבגד).

- אסור לילדכם ליטול את התרופות הבאות:

1. Dapsone (Avlosulfon) - (דפסון - אבלוסולפון) - תרופה נדירה הניתנת במצבים של זיהומים מיוחדים אשר אינם מגיבים לטיפול אחר.
2. Methylene Blue - (מתילן בלו) תרופה הניתנת רק באשפוז למצבים מאד מיוחדים.
3. Nitrofuantoin (Macrodantin, Uvamin) (ניטרופורנטוין - מקרודנטין, יובאמין) - אנטיביוטיקה בשימוש בעיקר בדלקות בדרכי שתן.

4. (Sedural) Phenazopyridine - (פנזופירידין - סדורל) - תרופה הניתנת במצבים של דלקת בדרכי השתן לשם הקלת הכאב.
5. Primaquine (פרימקווין) - תרופה הניתנת לטיפול ומניעת מלריה.
6. Rasburicase (רסבוריקאז) - תרופה הניתנת במסגרת טיפול במחלות ממאירות.
7. Toluidine Blue (טולואידין בלו) - תרופה הניתנת לעיתים נדירות בזמן ביצוע הדמייה של בלוטת התריס.

* Trimethoprim/Sulfamethoxazole (Septrin, Resprim, Diseptyl, Sulfatrim) - (סולפטריס, דיספטיל, רספריס, ספטרין) - אנטיביוטיקה בשימוש במצבים שונים. אין התווית נגד לשימוש ב- תרופה זו במינון רגיל בחולים חסרי האנזים G6PD. במינון מוגבר התרופה עלולה לגרום לפירוק כדוריות דם אדומות, לכן רצוי להעדיף טיפול חלופי במידת האפשר.

- בכל טיפול רפואי (רופא מטפל, רופא שיניים, מתן זריקה, חיסון או כל טיפול אחר) יש ליידע את הרופא המטפל על העובדה שלילדכם חוסר באנזים G6PD.

האם קיימת מגבלה במידה והאם מניקה ולידה יש חסר באנזים G6PD ?

ההגבלות על האם המיניקה במצב זה הן מועטות.

- 1) במידה ולידה חסר באנזים G6PD - לא לאכול פול כל עוד הנך מיניקה.
- 2) לא להיניק תינוק חסר האנזים G6PD במידה והנך נוטלת את אחת התרופות שהוזכרו למעלה מכיוון שהן עלולות לעבור לתוך חלב האם ולגרום לאנמיה אצל התינוק היונק.

חשוב מאד!!

יש ליידע את הרופא המטפל על החסר באנזים בכל קבלת תרופה.
יש לשים לב בכל נטילת תרופה לשם החומר הפעיל בתרופה, מכיוון ששמות מסחריים משתנים ומתחדשים.
בכל חשיפה לאחד מהגורמים שהוזכרו (פול, נפטלין, תרופות) יש להיוועץ מיד עם הרופא המטפל.

הצעה לדף הסבר לבוגר עם חסר האנזים G6PD

מטופלת יקר/ה

בבדיקת הדם שנערכה לך נמצא חסר באנזים G6PD (גלוקוז-6- פוספאט - דה-הידרוגנאז).

מהו אנזים ה- G6PD ?

אנזים ה- G6PD נמצא בכל תאי הגוף ושומר עליהם מפני נזקי החמצון, הנגרמים כתוצאה מחילוף חומרים. אנזים זה חשוב במיוחד לתפקוד התקין של כדוריות הדם האדומות. כאשר קיים חוסר באנזים G6PD, והכדורית האדומה נחשפת למצב של חמצון יתר (העלולים לקרות במחלות עם חוסר גבוה או בעת נטילת תרופות מסוימות שיפורטו להלן), קשה לכדורית הדם לבצע את חילוף החומרים כיאות, דבר המסב לה נזק. במצבים בהם נדרש תפקוד מוגבר של האנזים, כמו במחלות חוסר או בשימוש במספר תרופות, אין לכדורית האדומה יכולת להתמודד עם נזקי החמצון, והיא מתפרקת. קיימים מספר סוגים של חוסר באנזים G6PD. בארץ נפוץ מאד חוסר אנזים G6PD, הקרוי גם "הטיפוס הים תיכוני".

כיצד בא לידי ביטוי חסר באנזים G6PD ?

חוסר באנזים G6PD אינו מסוכן ואינו גורם נזק כל עוד מתנהגים נכון. מרבית החולים אינם סובלים מחסר דם כרוני. בעת לקיחת תרופות מסוימות או בזמן מחלה זיהומית חריפה עלול להופיע חסר דם (אנמיה, ירידת ערך ההמוגלובין) עם חולשה קיצונית, הופעת צהבת ושתן כהה. כל אלה יכולים להיות סימנים לפירוק מהיר של כדוריות דם אדומות וירידה חדה ברמת ההמוגלובין.

כיצד מטפלים באנמיה ובפירוק כדוריות הדם האדומות?

ברב המקרים האנמיה איננה חמורה ולא יידרש כל טיפול. באם האנמיה הופיעה לאחר חשיפה לתרופה, הרופא המטפל ישקול את הקשר לתרופה ואת הצורך להפסיקה. לעיתים רחוקות קצב פירוק כדוריות הדם האדומות מהיר ויש צורך במתן עירווי דם.

אז מה עושים ביומיום?

החוסר באנזים ה- G6PD אינו מסוכן אם מקפידים על מספר כללים:

- יש להימנע מאכילת פול .
- להימנע ממוג עם נפטלין (חומר המשמש נגד עש הבגד).

• יש להימנע מנטילת התרופות הבאות:

1. Avlosulfon) Dapsone - (דפסון - אבלוסולפון) - תרופה נדירה הניתנת במצבים של זיהומים מיוחדים אשר אינם מגיבים לטיפול אחר.
2. Methylene Blue - (מתילן בלו) תרופה הניתנת רק באשפוז למצבים מאד מיוחדים.
3. Nitrofuantoin (Macrodantin, Uvamin) (ניטרופורנטוין - מקרודנטין, יובאמין) - אנטיביוטיקה בשימוש בעיקר בדלקות בדרכי שתן.
4. Phenazopyridine (Sedural) - (פנזופירידין - סדורל) - תרופה הניתנת במצבים של דלקת בדרכי השתן לשם הקלת הכאב.
5. Primaquine (פרימקווין) - (פרימקווין) – תרופה הניתנת לטיפול ומניעת מלריה.
6. Rasburicase (רסבוריקאז) - תרופה הניתנת במסגרת טיפול במחלות ממאירות.
7. Toluidine Blue (טולידין בלו) – תרופה הניתנת לעיתים נדירות בזמן ביצוע הדמייה של בלוטת התריס.

* Trimethoprim/Sulfamethoxazole – (Septrin, Resprim, Diseptyl, Sulfatrim) - (סולפטרים, דיספטיל, רספריס, ספטרין) – אנטיביוטיקה בשימוש במצבים שונים. אין התווית נגד לשימוש ב- תרופה זו במינון רגיל בחולים חסרי האנזים G6PD. במינון מוגבר התרופה עלולה לגרום לפירוק כדוריות דם אדומות, לכן רצוי להעדיף טיפול חלופי במידת האפשר.

- בכל טיפול רפואי (רופא מטפל, רופא שיניים, מתן זריקה, חיסון או כל טיפול אחר) יש ליידע את הרופא המטפל על העובדה שלילדכם חוסר באנזים G6PD.

האם קיימת מגבלה בהנקה ילד/ה עם חסר באנזים G6PD ?

ההגבלות על האם המיניקה במצב זה הן מועטות.

- 1) במידה ולילדך חסר באנזים G6PD - לא לאכול פול בכל תקופת ההנקה.
- 2) לא להיניק תינוק חסר האנזים G6PD במידה והנך נוטלת את אחת התרופות שהוזכרו למעלה מכיוון שהן עלולות לעבור לתוך חלב האם ולגרום לאנמיה אצל התינוק היונק.

חשוב מאד !!

יש ליידע את הרופא המטפל על החסר באנזים G6PD בכל קבלת תרופה.
יש לשים לב בכל נטילת תרופה לשם החומר הפעיל בתרופה, מכיוון ששמות מסחריים משתנים ומתחדשים.
בכל חשיפה לאחד מהגורמים שהוזכרו (פול, נפטלין, תרופות) יש להיוועץ מיד עם הרופא המטפל.

Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M.

Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010 Sep 1;33(9):713-26.

מקורות הספרות הקיימים לגבי טיפול תרופתי בחולים חסרי G6PD, על בסיסן בוצעה הסקירה:

References

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;372: 64-74.
2. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84(3): 613-36.
3. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*. 1956;124: 484-5.
4. Beutler E. The hemolytic effect of Primaquine and related compounds. A review. *Blood* 1959;14: 103-39.
5. Mason PJ. New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 1996;94: 585-91.
6. Burka ER. Infectious disease: a cause of hemolytic anemia in glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1969;70: 222-5.
7. Beutler E. Glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324: 169-74.
8. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. *Williams hematology*. 7th ed. USA: McGraw-Hill; 2006.
9. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB & Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2007.
10. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th Ed. USA: McGraw-Hill; 2008.
11. Beutler E. Abnormalities of the hexose monophosphate shunt. *Semin Hematol* 1971;8: 311-347.
12. Rosen PJ, Johnson C, Mcgehee WG et al. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971;75: 83-6.
13. Gauthier TW. Methylene blue-induced hyperbilirubinemia in neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *J Matern Fetal Med* 2000;9: 252-4.
14. Foltz LM, Dalal BI, Wadsworth LD, et al. Recognition and management of methemoglobinemia and hemolysis in a G6PD-deficient patient on experimental anticancer drug Triapine. *Am J Hematol* 2006;81: 210–211.
15. Mandi G, Witte S, Meissner P, 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.

16. Meissner PE, Mandi G, Witte S, 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.
17. Chan TK, Todd D, Tso SC. Red cell survival studies in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull Hong Kong Medical Association* 1974;26: 41-8.
18. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J* 1976;2: 1227–1229.
19. Lavelle KJ, Atkinson KF, Kleit SA. Hyperlactatemia and hemolysis in G6PD deficiency after nitrofurantoin ingestion. *Am J Med Sci* 1976;272: 201-4.
20. Herman J, Ben-Meir S. Overt hemolysis in patients with glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency: a survey in general practice. *Isr J Med Sci* 1975;11; 340-46.
21. Powell RD, DeGowin RL, Alving AS. Nitrofurantoin-induced hemolysis. *J Lab Clin Med* 1963;62: 1002–3.
22. Mercieca JE, Clarke MF, Phillips ME, et al. Acute haemolytic anaemia due to phenazopyridine hydrochloride in G-6-PD deficiency subject. *Lancet* 1982;2: 564.
23. Tishler M, Abramov A. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia in a patient with G6PD deficiency. *Acta Haematol* 1983;70(3): 208-9.
24. Galun E, Oren R, Glikson M, et al. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia in G-6-PD deficiency. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21: 921-2.
25. Jeffrey WH, Zelicoff AP, Hardy WR. Acquired methemoglobinemia and hemolytic anemia after usual doses of phenazopyridine. *Drug Intell Clin Pharm* 1982;16: 157.
26. Noonan HM, Kimbrell M, Ben Johnson WB, et al. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia. *Urology* 1983;21: 623-624.
27. Nathan DM, Siegel AJ, Bunn HF. Acute methemoglobinemia and hemolytic anemia with phenazopyridine: possible relation to acute renal failure. *Arch Internal Med* 1977;137: 1636-8.
28. Fincher ME, Campbell HT. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after phenazopyridine hydrochloride (Pyridium) administration in end-stage renal disease. *Southern Medical Journal* 1989;82: 372-4.
29. Charles LJ. Observations on the haemolytic effect of primaquine in 100 Ghanaian children. *Ann Trop Med Parasitol* 1960;54: 460-70.
30. Greenberg MS, Wong H. Studies on the destruction of glutathione-unstable red blood cells. The influence of fava beans and primaquine upon such cells in vivo. *J Lab Clin Med* 1961;57: 733-46.
31. George JN, Sears DA, McCurdy PR, et al. Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. *J Lab Clin Med* 1967;70: 80-93.
32. Krudsood S, Wilairatana P, Tangpukdee N, et al. Safety and tolerability of elubiquine [bulaquine, CDRI 80/53] for treatment of Plasmodium vivax malaria in Thailand. *Korean J Parasitol* 2006;44: 221-8.
33. Degowin RL, Eppes RB, Powel RD, et al. The haemolytic effects of diaphenylsulfone [DDS] in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bull WHO* 1966;35: 165-179.

34. Grossman S, Budinsky R, Jollow D. Dapsone-induced hemolytic anemia: role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the hemolytic response of rat erythrocytes to N-hydroxydapsone. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273: 870-7.
35. Sheehy TW: Supplemental sulfone (Dapsone) therapy. *Arch Intern Med* 1967; 119: 561.
36. Fanello CI, Karema C, Avellino P, et al. High risk of severe anaemia after chlorproguanil-dapsone+artesunate antimalarial treatment in patients with G6PD [A-] deficiency. *PLoS ONE* 2008;3: e4031.
37. Brant JM. Rasburicase: an innovative new treatment for hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. *J oncol nurs* 2002;6: 12-16.
38. Browning LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to Rasburicase administration. *The annals of pharmacotherapy* 2005;39; 1932-5.
39. Marquez A, Todd M. Acute hemolytic anemia and agranulocytosis following intravenous administration of toluidine blue. *Am Pract Dig Treat*1959;10: 1548-50.
40. Teunis BS, Leftwich EI, Pierce LE. Acute methemoglobinemia and hemolytic anemia due to Toluidine Blue. *Arch Surg* 1970;101: 527-531.
41. Cottafava F, Nieri S, Franzone G, et al. Double blind trial between placebo and paracetamol in children with G6PD deficiency. *Ped Med Chir* 1990;12: 631-8.
42. Sklar GE. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacotherapy* 2002;22: 656-8.
43. Wright RO, Perry HE, Shannon NW. Hemolysis after acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34: 731-4
44. Walz B, Riecken B. A young man with acute generalized jaundice and intermittent epigastric pain. [Abstract] *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133: 129-32.
45. Shahidi NT, Westring DW. Acetylsalicylic acid- induced hemolysis and its mechanism. *J Clin Invest* 1970;49: 1334-40.
46. Glader BE. Evaluation of hemolytic role of Aspirin in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1976;89: 1027-8.
47. Stockman JA, Lubin B, Oski FA. Aspirin-induced hemolysis: the role of concomitant oxidant [H₂O₂] challenge. *Pediatr Res* 1978;12: 927-31.
48. Shalev O. Long-term low-dose aspirin is safe in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP* 1991;25: 1074-5.
49. Kanetaka T, Oda T. Toxic liver injuries. *Acta Pathol Jpn* 1973;23:617-27.
50. Prankerd TAJ. Hemolytic effects of drugs and chemical agents. *Clin Pharmacol Ther* 1963;4: 334-50.
51. Campbell GD, Steinberg MH, Bower JD. Letter. Ascorbic acid induced hemolysis in G6PD deficiency. *Ann Intern Med* 1975;82: 810.
52. Udomratn T, Steinberg MH, Campbell GD Jr, et al. Effects of ascorbic acid on glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes: studies in an animal model. *Blood*. 1977;49: 471-5.
53. Barkshi S, Singh J. Acute hemolytic anemia in typhoid fever. *Indian J Pediatr* 1972;39: 270-3.
54. McCaffrey RP, Halsted CH, Wahab MFA, et al.. Chloramphenicol induced hemolysis in Caucasian glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971;74: 722-6.

55. Rajkondawar VL, Modi TH, Mishra SN. Drug induced acute haemolytic anaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency subjects. *J Assoc Physicians India* 1968;16: 589-93.
56. Chan TK, Chesterman CN, McFadzean AJ, et al. The survival of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes in patients with typhoid fever on chloramphenicol therapy. *J Lab Med* 1971;77: 177-84.
57. Choudhry VP, Ghafary A, Zaher M, et al. Drug-induced haemolysis and renal failure in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Afghanistan. [Abstract] *Ann Trop Paediatr* 1990;10: 335-8.
58. Gaetani GD, Mareni C, Ravazzolo R, et al. Haemolytic effect of two sulphonamides evaluated by a new method. *Br J Haematol* 1976;32: 183-91.
59. Gerr F, Frumkin H, Hodgins P. Hemolytic anemia following succimer administration in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient. *Clin Toxicol* 1994; 32(5): 569-575.
60. Graziano JH, Lolocono NJ, Moulton T, et al. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *J Pediatr* 1992;120: 133-9.
61. Abbate SL, Hoogwerf BJ. Hemolytic anemia associated with Sulfonylurea use. *Diabetes Care* 1990;13: 904-5.
62. Meloni G, Meloni T. Glyburide-induced acute hemolysis in a G6PD-deficient patient with NIDDM. *Br J Haematol* 1996 Jan;92: 159-60.
63. Vinizo S, Andrès E, Perrin AE, et al. Glibenclamide-induced acute hemolytic anemia revealing a G6PD-deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64: 181-3
64. McCurdy PR, Donohoe RF. Pyridoxine-responsive anemia conditioned by Isonicotinic acid hydrazide. *Blood* 1966;27: 352-362
65. Aderka D, Garfinkel D, Bograd H, et al. Isosorbide dinitrate-induced hemolysis in G6PD-deficient subjects. *Acuta Haemat* 1983; 69: 63-64.
66. Mandal BK, Stevenson J. Letter. Hemolytic crisis caused by nalidixic acid. *Lancet* 1970;1: 614.
67. Belton EM, Jones RV. Letter. Hemolytic anemia due to nalidixic acid. *Lancet* 1965;2: 691.
68. Oh YR, Carr-Lopez SM, Probasco JM, et al. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2003 ;37: 1010-3.
69. Lim S, Alam MG. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Ren Fail* 2003;25: 647-51.
70. Carmoi T, Bordier L, Bonnefoy S, et al. Ofloxacin is contraindicated in case of G6PD deficiency: is it evidenced based? *Rev Med Interne* 2009;30: 355-7.
71. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. *J Lab & Clin Med* 1955;45: 30-39.
72. Wood WB Jr. Anemia during sulfanilamide therapy. *JAMA* 1938;11: 1916-19.
73. Wintrobe M. *Clinical hematology*, Philadelphia 1951; Lea & Febringer p. 434.
74. Szeinberg A, Pras M, Sheba C, et al. The hemolytic effect of various sulfonamides on subjects with a deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase of erythrocytes. *Isr J Med Sci* 1959;18: 176.
75. Cohen SM, Rosenthal DS, Karp PJ. Ulcerative colitis and erythrocyte G6PD deficiency. Salicylazosulfapyridine-provoked hemolysis. *JAMA* 1968;205: 528-30.

76. Kaplinsky N, Frankl O. Salicylazosulphapyridine-induced Heinz body anemia. *Acta Haematol* 1978;59: 310-4.
77. Markowitz N, Saravolatz LD. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient population. *Rev Infect Dis* 1987;Suppl2: S218-S225.
78. Chan TK, McFadzean JS. Hemolytic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in G6PD deficiency. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1974;68: 61-2.