

## Dapson monografie

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis .....	2
Kinetiek .....	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose .....	2
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek .....	3
Therapie.....	5
Auteurs .....	5
Literatuur.....	7
Bijlagen .....	9
Revisie .....	9

### Algemeen

Dapson is geregistreerd voor de behandeling van lepra en dermatitis herpetiformis. Het heeft een bacteriostatische werking tegen *Mycobacterium leprae*. Dapson remt het enzym dihydropteroaatsynthetase door competitie met para-aminobenzoëzuur, waardoor het foliumzuurmetabolisme wordt geremd.<sup>1</sup> Dapson vermindert bij dermatitis herpetiformis met name de ernstige jeuk en controleert de huidlaesies. Het werkingsmechanisme van dapson bij deze indicatie is onbekend. Dapson wordt ook toegepast bij de behandeling en primaire en secundaire profylaxe van *Pneumocystis-pneumonie* bij patiënten met HIV-infectie als alternatief voor co-trimoxazol, en bij de primaire profylaxe van cerebrale toxoplasmose bij patiënten met HIV-infectie.<sup>2</sup> Dapson kan bij patiënten met een [G6PD-deficiëntie](#) leiden tot acute hemolyse.

### Preparaten

Dapson Tiofarma tablet 100 mg, flacon 250 stuks (Tiofarma)  
Dapson MAE tablet 100 mg, doos 50 stuks of flacon 250 stuks (MAE Pharma)  
Dapson 100 mg, doos 28 stuks (Brocef Extramuraal)  
Dapson - Fatol tablet 50 mg, doos 25, 50 of 100 stuks (Orly Pharma)  
Dapson Tillomed tablet 50 mg, doos 28, 50 of 100 stuks (Pharme)

## Synoniemen

4,4'-diaminodifenylsulfon, diafenylsulfon, DDS, avlosulfon, CAS nr: 80-08-0

## Toxische dosis

De therapeutische dosering voor volwassenen is afhankelijk van de indicatie tussen de 50 – 400 mg/dag. De therapeutische dosering voor kinderen is 1 – 1,5 mg/kg/dag. Toxische effecten (worden vooral toegeschreven aan de metaboliet dapson hydroxalamine) kunnen al optreden bij therapeutische doseringen.<sup>3</sup> Een lethale dapson dosering is beschreven vanaf 1450 mg bij een 16 jarige jongen, maar er zijn ook gevallen bekend waarbij een dosering van 10 gram niet fataal was.<sup>4,5</sup>

## Kinetiek

### Absorptie

Dapson wordt na orale toediening van een therapeutische dosering snel en bijna volledig geabsorbeerd. De  $C_{max}$  wordt binnen 4 – 8 uur bereikt.<sup>2</sup>

### Vd

Het verdelingsvolume van dapson is ca. 1,5 L/kg.<sup>4</sup>

### Eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding is 70-90%.

### Eliminatie

Dapson ondergaat een enterohepatische kringloop. Dapson heeft een halfwaardetijd van 28 uur (spreiding 10 – 50 uur). Het wordt voor 10-20% onveranderd en voor 70-90% als metabolieten uitgescheiden met de urine. Een van die metabolieten is dapson hydroxylamine, deze toxische metaboliet veroorzaakt methemoglobinemie.<sup>2</sup>

### Plasmaconcentraties

Bij een dagelijkse toediening van 200 mg dapson gedurende tenminste 8 dagen wordt een plateau plasmaspiegel bereikt van 0,1 – 7 mg/L (gemiddelde waarde 2,3 mg/L).<sup>1</sup>

## Klinisch beeld

Een acute intoxicatie van dapson wordt gekenmerkt door misselijkheid, braken en methemoglobinemie met daaraan gerelateerde symptomen, zie onderstaande tabel. In tegenstelling tot hemoglobine kan methemoglobine geen zuurstof binden waardoor weefselhypoxie ontstaat.

Tabel 1: klinische verschijnselen geassocieerd met methemoglobinemie

3 - 15%	Geen symptomen tot milde verkleuring van de huid (bleek, grijs, blauw)
15 - 20%	Cyanose, chocoladebruine kleur van bloed
25 - 50%	Hoofdpijn, dyspnoe, duizeligheid, zwakte, verwardheid, palpitaties, angina pectoris
50 - 70%	Hartritme stoornissen, verminderd bewustzijn, delier, insulten, coma
> 70%	Overlijden

Wees alert op het ontstaan van hemolyse, met anemie en hemoglobinurie. Patiënten met een G6PD deficiëntie (contra-indicatie voor dapson, methyleenblauw en hoge doseringen ascorbinezuur (> 4-5 gram/dag)) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hemolytische anemie. Als gevolg van de hypoxie kunnen nier- en leverstoornissen optreden.

## Differentiaal diagnose

### *Methemoglobinemie met andere oorzaak*

Methemoglobinemie kan ook veroorzaakt worden door een aantal andere geneesmiddelen, waaronder lidocaine, metoclopramide, nitraten en sulfonamiden. Ook kan er sprake zijn van een aangeboren methemoglobinemie (cytochroom B5-reductasedeficiëntie) of er kan een aangeboren aanleg zijn voor ontwikkelen van methemoglobinemie in reactie op bepaalde geneesmiddelen, zoals bij een G6PD-deficiëntie het geval is.<sup>6</sup>

### *Sulfhemoglobinemie*

Sulfhemoglobinemie kan optreden bij een dapsonintoxicatie. Sulfhemoglobinemie is klinisch niet te onderscheiden van methemoglobinemie, maar reageert niet op methyleenblauw.<sup>4</sup> Sulfhemoglobinemie kan d.m.v. een bloedgasanalyse worden vastgesteld.

### *Hemolyse*

## Hemolyse kan vele oorzaken hebben.<sup>7</sup> Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Een bloedspiegelbepaling van dapson kan worden uitgevoerd om de daadwerkelijke blootstelling aan dapson vast te stellen. Een toxische spiegel is > 10 mg/L.<sup>8</sup> Het klinisch beeld (saturatie, methemoglobinemie, hemolyse) is bepalend voor de behandeling.

## Overige diagnostiek

### *Vitale parameters*

1. Monitoring van vitale parameters met aandacht voor de zuurstofsaturatie en de hemodynamiek. Let op: de zuurstof saturatie via een pulsoximeter (SpO<sub>2</sub>) geeft een onbetrouwbare meting aangezien methemoglobine en geoxygeneerd hemoglobine eenzelfde lichtreflectiepatroon hebben. De SpO<sub>2</sub> zal daarom meestal rond de 85% zijn.<sup>9</sup>
2. ECG (ischemie)

### *Laboratoriumbepalingen*

1. Een arterieel bloedgas is een vereiste laboratoriumbepaling. De interpretatie van het arterieel bloedgas bij een dapson intoxicatie kan ingewikkeld zijn, omdat sommige waarden ongeschikt zijn als maat voor weefselhypoxie. De meest betrouwbare waarden die gebruikt kunnen worden ter interpretatie van de mate van weefselhypoxie zijn het methemoglobinegehalte, de arteriële zuurstoffractie (FO<sub>2</sub>Hb) en het lactaat. De arteriële zuurstofsaturatie (SaO<sub>2</sub>) en zuurstofspanning zijn een onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie. Zie tabel 2.<sup>10</sup>
2. Creatinine, electrolyten/fosfaat (bij actieve kool + laxans), leverenzymwaarden, bilirubine, albumine, lactaat, lactaatdehydrogenase, reticulocyten, haptoglobine, hemoglobine.

Tabel 2: interpretatie van arterieel bloedgas in het kader van weefselhypoxie

Betrouwbare waarden		Onbetrouwbare waarden	
FO <sub>2</sub> Hb (%)	Fractie hemoglobine dat zuurstofbindend hemoglobine is.	SaO <sub>2</sub> (%)	Correcte waarde, doch onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie omdat het zuurstoftransport verstoord is.
MetHb (%)	Het percentage van het totaal hemoglobinegehalte dat eigenlijk methemoglobine is.	paO <sub>2</sub> (kPa)	Correcte waarde, doch onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie omdat de relatie tussen zuurstofspanning en zuurstoftransport verstoord is.
Lactaat (mmol/l)	Betrouwbare weergave van weefselhypoxie.		

### *Trombo-embolie*

1. Dapson hydroxalamine (metaboliët dapson) zou bij kunnen dragen aan het ontwikkelen van een trombus.<sup>11</sup> In twee case reports met een dapson geïnduceerde methemoglobinemie wordt melding gemaakt van een pulmonale embolie.<sup>12,13</sup>

### *Vreemde smaaksensatie en visusstoornissen*

1. Dapson is geassocieerd met het optreden van een vreemde smaaksensatie<sup>12,14</sup>
2. Ernstige visusstoornissen (zeldzaam) zijn gemeld bij dapson geïnduceerde methemoglobinemie met hemolyse.<sup>15,16</sup>

### *Interacties van dapson met andere geneesmiddelen*

Rifampicine verlaagt zeven- tot tienmaal de dapsonspiegels door versnelling van de plasmaklaring.<sup>1</sup> Rifabutine en rifampicine induceren waarschijnlijk het metabolisme van dapson naar dapson hydroxylamine (verantwoordelijk voor de toxische effecten van dapson), het is onduidelijk via welke enzymen dit precies gaat.<sup>2</sup>

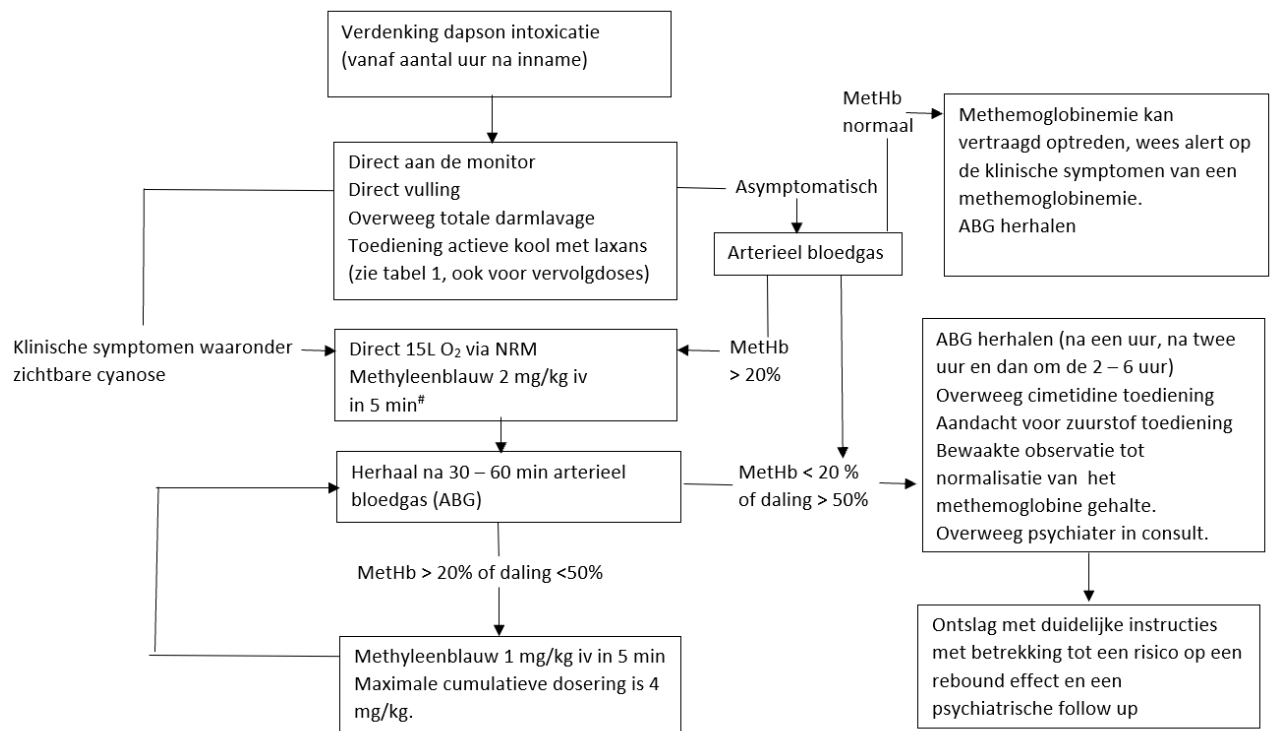
Foliumzuurantagonisten, zoals pyrimethamine, sulfonamiden en methotrexaat kunnen de kans op het optreden van hematologische bijwerkingen bij dapson gebruik vergroten. Wees alert op het ontstaan van agranulocytose.<sup>1</sup>

## Therapie

### Algemeen

Standaard opvang van de vitaal bedreigde patiënt volgens de ABCDE-methode, met aandacht voor zuurstoftoediening, toediening van vocht (monitoring diurese), herhaalde toediening van actieve kool met laxans (vanwege de enterohepatische kringloop) en bepaling van het methemoglobinegehalte. Wees alert op het ontstaan van hemolyse. Overweeg (gezien de ernst van de intoxicatie) de toepassing van totale darmlavage bij excessieve hoeveelheden (arbitrair > 8 gram) ingenomen dapson, waarbij verwacht wordt dat de opname uit de darm nog niet volledig is ( $C_{max} = 4 - 8$  uur).<sup>17</sup>

### Flowchart behandeling dapson intoxicatie



### Arterieel bloedgas

Het verkrijgen van een arterieel bloedgas moet niet leiden tot vertragen van de behandeling van een methemoglobinemie. Een arterieel bloedgas dient vervolgt te worden tot volledige normalisatie van het methemoglobine (<2%).

## *Methyleenblauw*

Na toediening van methyleenblauw normaliseert het methemoglobine in 30 – 60 minuten, waarmee de weefselhypoxie en hiermee de cyanose herstelt.##

Let op: de totale maximale dosering van methyleenblauw is 4 mg/kg, i.v.m. een verhoogd risico op methemoglobinemie bij hogere doseringen (in combinatie met dapson). Overweeg bij patiënten met een chronische hypoxische status (zoals COPD) of bekend coronairlijden methyleenblauw laagdrempeliger te herhalen tot normalisatie van de methemoglobinemie. Methyleenblauw zou in combinatie met serotonerge middelen zoals serotonine heropnameremmers (SSRI's) kunnen leiden tot het serotonerg syndroom. Het advies is deze patiënten gedurende 6 uur klinisch te observeren na toediening van methyleenblauw.

NB. De terminale halfwaardetijd van methyleenblauw is circa 27 uur. Gezien de mogelijk lange halfwaardetijd van dapson (10 – 50 uur), dient rekening te worden gehouden met een rebound effect.<sup>18</sup>

## *Cimetidine*

Overweeg cimetidine voor te schrijven om de vorming van de toxische metaboliet hydroxylamine dapson tegen te gaan.<sup>18,19</sup> Cimetidine wordt toegepast bij onderhoudstherapie van dapson en kan daarbij een vermindering van de methemoglobinemie bewerkstelligen van meer dan 25%.<sup>20</sup>

## *Hemodialyse*

Op basis van literatuuronderzoek en farmacokinetische gegevens wordt hemodialyse niet aanbevolen.<sup>12</sup>

## *Observeren, herhaald bloedonderzoek en duidelijke instructies bij ontslag*

Vanwege de lange halfwaardetijd van de dapson (en metabolieten), het vertraagde optreden van een eventuele methemoglobinemie (inclusief het risico op een rebound effect na toediening van methyleenblauw), sulfhemoglobinemie en/of hemolyse, is het nodig de patiënt gedurende een aantal dagen te observeren, herhaald bloedonderzoek te doen en de patiënt duidelijke instructies te geven bij klachten na ontslag.

# Bij een vermoedelijke of aangetoonde G6PD deficiëntie is ascorbinezuur i.v. het middel van eerste keus ten opzichte van methyleenblauw. Ascorbinezuur i.v. in een dosering van  $\leq 4$  gram/dag, vanwege het risico op methemoglobinemie bij hogere doseringen.<sup>21,22</sup>

Tabel 3: Geneesmiddeldoseringen

# TOXICOLOGIE.ORG

---

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Toedieningsweg	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix granulaat)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (1/2 flacon) 12,5 g (1/4 flacon)	oraal	Vervolgdoseringen 0,5 g/kg elke 2-4 uur (max 50 g/dosis)
Natriumsulfaat	> 12 < 12	30 g 0,5 g/kg	oraal	Controleer de elektrolyten; dosering max 30 g/dosis
Cimetidine	> 12 < 12	400 mg 1-2 dd1 20 mg/kg/dag in 4 doses	oraal	Dosering volw. max 400 mg 3dd1; Controleer de nierfunctie, pas de dosering z.n. aan; i.c.m. actieve kool zal een deel van de cimetidine worden 'weggevangen'. Methyleenblauw kan de blootstelling van cimetidine vergroten. <sup>23</sup>
Methyleenblauw (methylthioninechloride)	> 1	1 – 2 mg/kg in 5 min	intraveneus	Maximale cumulatieve dosering is 4 mg/kg; toedienen onder controle van het ECG vanwege het risico op hypotensie en hartaritmieën. Bij ernstige nierfunctiestoornissen max 1 mg/kg dosis.

## Auteurs

M.H. Veerman – van Dijk, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog i.o., Erasmus MC, Rotterdam  
C. Bethlehem, ziekenhuisapotheker, toxicoloog ERT – Erasmus MC, Rotterdam

## Literatuur

1. [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h52476\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h52476_smpc.pdf)

2. [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S1413.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1413.html)
3. Carrazza MZ, Carrazza FR, Oga S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Rev Saude Publica*. 2000 Aug;34(4):396-401
4. Whyte IM. Dapsone. In: Dart RC, ed. *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott: Williams & Wilkins 2004. p. 475-478
5. IBM Watson Health. (2021). Dapsone: Toxicology. IBM Micromedex DRUGDEX [Electronic version]. Retrieved April 2021, from <https://www.micromedexsolutions.com/>
6. Dors N, Rodrigues Pereira R, van Zwieten R, Fijnvandraat K, Peters M. Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 May 3;152(18):1029-33
7. Van Beers EJ, Zeerleder S, Novotny VMJ, van Zwieten R, Biemond BJ, Schutgens REG, Van Wijk R. Diagnostiek bij hemolytische anemie. *Ned Tijdschr Hematol*. 2017;14:64-74
8. <https://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Laboratoriumgeneeskunde/Professionals/bepalingenwijzer>
9. Barker, S.J., K.K. Tremper, and J. Hyatt, Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*, 1989. **70**(1): p. 112-7
10. Haymond, S., et al., Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*, 2005. **51**(2): p. 434-44
11. Bian Y, Kim K, An GJ, Ngo T, Bae ON, Lim KM, Chung JH. Dapsone Hydroxylamine, an Active Metabolite of Dapsone, Can Promote the Procoagulant Activity of Red Blood Cells and Thrombosis. *Toxicol Sci*. 2019 Dec 1;172(2):435-444
12. Veerman MH, van Gelder T, Sneijder R, Bethlehem C. Lessons learned from a life-threatening dapsone intoxication (not published)
13. Amjad W, Sandhu R, Aung S. A Case of Cyanosis: Dapsone Induced Methemoglobinemia and Coexisting Pulmonary Embolism. *Am J Ther*. 2018 Jul/Aug;25(4):e493-e495
14. Stafanous SH, Morgan SJ. A previously unrecognised side effect of dapsone. *Br J Ophthalmol*. 1997 Dec;81(12):1113-4
15. Hanuschik D, Kozyreff A, Tafzi N, Tennstedt D, Hantson P, Saint-Marcoux F. Acute visual loss following dapsone-induced methemoglobinemia and hemolysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Jun;53(5):489-92
16. Chalioulias K, Mayer E, Darvay A, Antcliff R. Anterior ischaemic optic neuropathy associated with Dapsone. *Eye (Lond)*. 2006 Aug;20(8):943-5
17. Jonkers BRP, Cobanoglu G, Blok EJ, Köbben JJ, van der Helm MW, van Hoof IJAM, Tintu AN, Bethlehem C, Versmissen J. Symptomatic rebound methaemoglobinaemia after treatment with dapsone. *Neth J Med*. 2020 Sep;78(5):277-281



18. Wieringa A, Bethlehem C, Hoogendoorn M, van der Maten J, van Roon EN. Very late recovery of dapsone-induced methemoglobinemia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Jan;52(1):80-1
19. Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Sep;34(3):244-9
20. Carboni Bisso I, Gemelli N, Cordero MP, Barrios C, Pina D. Whole bowel irrigation in dapsone intoxication with persistent methemoglobinemia. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct;38(10):2246
21. Glader B, Means RT, Tirnauer JS. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Retrieved April 2021, from <https://www.uptodate.com/>
22. Prchal JT, Burns, MM, Tirnauer JS. Methemoglobinemia. Retrieved April 2021, from <https://www.uptodate.com/>
23. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/methylthioninium-chloride-proveblue-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/methylthioninium-chloride-proveblue-epar-product-information_nl.pdf)
24. Dors N, Rodrigues Pereira R, van Zwieten R, Fijnvandraat K, Peters M. Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende factoren [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008 May 3;152(18):1029-33

## Bijlagen

## Revisie

Tekst invoegen