

CI 041 G6PD-deficiëntie

Verklaring

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het G6PD-gen, dat gelegen is op het X-chromosoom. G6PD is een enzym dat nicotinamide-adenine-dinucleotidesfosfaat (NADP) reduceert tot NADPH, waarbij glucose-6-fosfaat wordt geoxideerd. NADPH reduceert peroxiredoxine en glutathion (GSH), welke op hun beurt eiwitten en lipiden beschermen tegen oxidatie. Per saldo heeft G6PD dus een belangrijke anti-oxidatieve werking.

G6PD en glutathionreductase zijn beide essentieel voor de vorming van voldoende GSH om, vooral, de erythrocyt te beschermen tegen oxidatieve schade en daarmee de structuur en functie van de rode bloedcel te handhaven. Natuurlijk voorkomende gemuteerde vormen van G6PD zijn veelal instabiel, en hebben daardoor een korte halfwaardetijd en verminderde werkzaamheid. Zodoende is de G6PD-deficiënte rode bloedcel verhoogd gevoelig voor oxidatieve schade. Er bestaan vele varianten van G6PD, die in verschillende mate klinische verschijnselen geven.

De betekenis van G6PD kwam begin jaren 50 aan het licht toen bleek dat profylactisch gebruik van primaquine tijdens de Koreaoorlog bij sommige soldaten ernstige hemolytische anemie veroorzaakte. Deze soldaten bleken G6PD-deficiënt te zijn, waarbij verhoogde gevoeligheid van de erythrocyten voor de oxidatieve eigenschappen van primaquine zich uitte in hemolytische anemie.¹

Een veelvoorkomende oorzaak voor het optreden van hemolyse bij patiënten met G6PD-deficiëntie is een virale infectie. Verder kan ook het eten van tuinbonen, met name bij personen van mediterrane afkomst met G6PD-deficiëntie, een hemolytische crisis veroorzaken. Zeer zeldzame vormen van G6PD-deficiëntie leiden tot verhoogde incidentie van bacteriële infecties vanwege een gebrekkige oxidatieve afweer als gevolg van tekort aan NADPH in leukocyten.

Prevalentie van G6PD-deficiëntie

Wereldwijd hebben meer dan vierhonderd miljoen mensen een vorm van G6PD-deficiëntie. In gebieden waar malaria heerst, hebben personen met deze deficiëntie betere overlevingskansen, aangezien ze beter zijn beschermd tegen fatale cerebrale malaria-infectie. Als gevolg van natuurlijke selectie heeft een hoog percentage van de bevolking in dergelijke landen deze erfelijke afwijking.

Omdat het gen G6PD is gelokaliseerd op het X-chromosoom, komen hemolytische klachten als gevolg van G6PD-deficiëntie vooral, maar zeker niet uitsluitend, tot uiting bij mannen. Er zijn meer dan 200 verschillende G6PD-mutaties beschreven, waarvan slechts enkele gepaard gaan met een chronische anemie.²

Naar schatting heeft 8% van de bevolking in de malaria-endemische gebieden G6PD-deficiëntie, variërend van 3–23% in landen in het sub-Saharisch deel van Afrika, 1–7% in Zuid-Amerika, 3–17% in Azië en 3% in Oceanië.³ Een zeer hoge incidentie (50%) komt voor bij mannelijke Koerdische Joden. Onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen is G6PD-deficiëntie zeldzaam, met een incidentie van minder dan 0,1%.

De World Health Organization (WHO) onderscheidt vijf klassen van G6PD-activiteit, waarbij alleen in de eerste drie klassen sprake is van G6PD-deficiëntie:

- klasse 1: ernstige enzymdeficiëntie met chronische niet-sferocyttaire hemolytische anemie;
- klasse 2: ernstige enzymdeficiëntie (1–10% enzymactiviteit) met acute hemolytische anemie;
- klasse 3: milde enzymdeficiëntie (10–60% enzymactiviteit);
- klasse 4: geen tekenen van enzymdeficiëntie (60–150% enzymactiviteit);
- klasse 5: verhoogde enzymactiviteit (> 150%).

*Verschijnselen***Klasse 1 G6PD-activiteit**

Bij patiënten met een klasse 1 G6PD-deficiëntie manifesteert de ziekte zich met congenitale, chronische niet-sferocyttaire hemolytische anemie. Zij hebben bloedarmoede en vaak spleno-

CI
041

G6PD-deficiëntie

megalie. Klasse 1 G6PD-deficiëntie kan leiden tot ernstige anemie. Deze vorm komt voor in alle bevolkingsgroepen; ook bijvoorbeeld bij de Noord-Europese, waar in eerste instantie niet aan G6PD-deficiëntie wordt gedacht.

Geneesmiddelen die een hemolytische crisis kunnen uitlokken bij G6PD-deficiënte personen met chronische hemolytische anemie, staan hierna beschreven. Voor deze personen zijn de middelen genoemd in beide kolommen van de tabel niet veilig.

Klasse 2 G6PD-activiteit

De mediterrane G6PD-variant is het prototype van een klasse 2 G6PD-deficiëntie. Hoewel de deficiëntie ernstig is, ontstaat anemie alléén tijdens stresssituaties, met name gedurende de neonatale periode, tijdens een infectie, na het gebruik van bepaalde geneesmiddelen of in sommige gevallen na het eten van tuinbonen.

Aanvankelijk heeft men veel geneesmiddelen ten onrechte verdacht van het uitlokken van anemie, maar dit kwam omdat deze middelen werden gebruikt tijdens koorts en infecties. Nu weet men dat de hemolyse meestal werd veroorzaakt door de infectie of de koorts en zelden door het geneesmiddel zelf. Ook heeft men ten onrechte lange tijd acetylsalicylzuur en paracetamol verboden. Risico op hemolyse geldt voor deze middelen alleen bij extreem hoge doses, zoals acetylsalicylzuur 25 gram per dag.

Zoals aangegeven kan een aantal van deze patiënten ernstige hemolyse ontwikkelen na het eten van tuinbonen; men noemt dit **favisme**. Het is overigens zo dat iedere patiënt met favisme een G6PD-deficiëntie heeft, maar andersom blijken de meeste patiënten met G6PD-deficiëntie niet gevoelig voor het hemolytisch effect van tuinbonen. Waarschijnlijk is er bij favisme een bijkomende afwijking aanwezig.

Klasse 3 G6PD-activiteit

De klasse 3 G6PD-deficiëntie is een milde vorm, waarbij in de erythrocyten ongeveer 10–60% G6PD-activiteit is. Vroeger dacht men dat deze vorm alleen bij de Afrikaanse bevolking voorkwam. Deze variant komt echter ook voor in Spanje, Italië, Mexico en mogelijk in vele andere delen van de wereld.

Klasse 4 G6PD-activiteit

De klasse 4 G6PD-activiteit geeft geen verschijnselen en is alleen van belang voor genetisch onderzoek en onderzoek op het gebied van de ontwikkelingsbiologie.

Klasse 5 G6PD-activiteit

Bij klasse 5 G6PD-activiteit is er sprake van overmatige enzymactiviteit. Deze variant komt zelden voor en is bij toeval ontdekt.

Diagnostiek

De WHO-classificatie heeft een geringe praktische betekenis. Men kan veel beter onderscheid maken tussen **chronische** en **acute** anemie.

De mogelijkheid van een G6PD-deficiëntie moet worden overwogen in alle gevallen waarbij sprake is van een niet-sferocyttaire hemolytische anemie, vooral – maar niet uitsluitend – bij mensen of nakomelingen van mensen afkomstig uit gebieden waar malaria eeuwenlang endemisch heeft geheerst. Bij G6PD-deficiëntie kan de anemie direct of enige dagen na de geboorte aan het licht komen (icterus gravis neonatorum). Bij deze ernstige vormen van neonatale geelzucht speelt naast G6PD-deficiëntie meestal een bijkomend probleem met de bilirubine-afbraak in de lever door een verlaagde activiteit van UDPGT1 (uridine difosfogluconaat glucuronyltransferase-1) een grote rol. Dit laatste defect is geassocieerd met het syndroom van Gilbert op volwassen leeftijd. In de meeste gevallen treedt de anemie nooit of slechts episodisch op en dan alleen in perioden van stress, zoals vlak na de geboorte, bij koorts, bij infectie of na gebruik van geneesmiddelen. In geval van manifeste geelzucht ziet men in de erythrocyten neerslag van gedenatureerd eiwit (Heinz-lichaampjes).

Het vaststellen van G6PD-deficiëntie gebeurt in de regel door het meten van de G6PD-enzymactiviteit in rode bloedcellen. Deze is bij mannelijke personen met G6PD-deficiëntie in het algemeen sterk verlaagd.

Na een hemolytische crisis kan een G6PD-deficiëntie worden gemaskeerd door de relatief hoge restactiviteit van (instabiel) G6PD in reticulocyten. Daarom wordt altijd de verhouding tussen de G6PD-activiteit en de activiteit van een ander erythrocytair enzym bepaald. Een verschoven verhouding wijst op een deficiëntie. Bij draagsters van G6PD-deficiëntie zijn er rode bloedcellen

CI
041

G6PD-deficiëntie

met een normale en cellen met een sterk verlaagde G6PD-activiteit aanwezig (lyonisatie). De verhouding tussen G6PD-deficiënte en niet-deficiënte cellen kan per draagster sterk verschillen. Draagsterschapsonderzoek door bepaling van het percentage G6PD-negatieve en -positieve cellen kan in Nederland bij Sanquin worden aangevraagd. DNA-mutatie-onderzoek kan zowel bij Sanquin als bij het UMC Utrecht worden aangevraagd. DNA-onderzoek kan ook behulpzaam zijn bij prenatale diagnostiek en voor de diagnostiek bij transfusie-afhankelijke patiënten.

Preventie

• Preventie van het optreden van acute hemolyse bij G6PD-deficiëntie

Het reducerend vermogen van de erythrocyten is bij G6PD-deficiëntie, afhankelijk van de variant, in belangrijke mate gestoord. Geneesmiddelen die sterk oxiderend werken kunnen een zodanige belasting vormen voor het reducerend vermogen van de erythrocyten, dat dit vermogen bij patiënten met G6PD-deficiëntie in de erythrocyten tekortschiet. Hierdoor kunnen met name de oudere erythrocyten massaal hemolysen. Aanvankelijk werden veel geneesmiddelen in dit opzicht als gevaarlijk beschouwd. Later is gebleken dat de hemolyse in deze gevallen vaak werd veroorzaakt door een infectie en niet door de daartegen gegeven geneesmiddelen. Achteraf gezien zijn aan deze patiënten ten onrechte een aantal belangrijke geneesmiddelen onthouden.

• Preventie van het optreden van verschijnselen bij draagsters en zwangeren

Over het algemeen geeft G6PD-deficiëntie als geslachtsgebonden erfelijke aandoening bij vrouwen minder opvallende verschijnselen van hemolyse. Dit neemt niet weg dat een draagster van G6PD-deficiëntie door het principe van lyonisatie zowel normale als G6PD-deficiënte erythrocyten in haar bloed heeft en dat ook zij moet oppassen met genees- of voedingsmiddelen met oxidatieve eigenschappen. Daarnaast kunnen draagsters zwanger zijn van een jongetje dat G6PD-deficiënt kan zijn. In dit geval kan het gebruik van een bij G6PD-deficiëntie gecontra-indiceerd geneesmiddel door de moeder intra-uteriene hemolyse bij het ongeboren kind veroorzaken.

Therapie

Therapeutisch kan men niet veel anders bieden dan *supportive care* in de vorm van voldoende vochttoediening ter voorkoming van renale schade en eventueel het geven van een transfusie met erythrocytenconcentraat. In ernstige gevallen kan men overgaan tot het toepassen van wiseltransfusie, plasmaferese en bewaking op een intensievecare-afdeling.

Adviezen

Er zijn vele geneesmiddelen geassocieerd met hemolyse bij G6PD-deficiënte patiënten. Duidelijk bewijs ontbreekt echter in veel gevallen.^{4,5}

De lijst met geneesmiddelen waarvan gebruik uitdrukkelijk dient te worden vermeden, is daarom relatief beperkt (zie kolom 'te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie'). Een aantal andere geneesmiddelen zijn waarschijnlijk veilig indien toegediend in therapeutische dosering aan een G6PD-deficiënt persoon zonder chronische hemolyse. In zeldzame gevallen van ernstige G6PD-deficiëntie met chronische hemolyse (klasse 1) dient ook het gebruik van de middelen genoemd in de kolom 'in therapeutische dosering toepasbaar bij G6PD-deficiëntie zonder chronische hemolyse' te worden vermeden.

Geneesmiddelen die niet in de tabel zijn opgenomen, zijn als relatief veilig te beschouwen op basis van (nog) niet gemelde problemen bij personen met G6PD-deficiëntie. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij nieuwere geneesmiddelen voorzichtigheid is geboden, omdat de ervaring met het gebruik nog beperkt is. Ook indien er een chemische verwantschap bestaat met een geneesmiddel waarvan bekend is dat het hemolyse kan veroorzaken, dan zou het nieuwere middel problemen kunnen geven.

CI
041

G6PD-deficiëntie

(Genees)middelen te vermijden bij (bepaalde vormen van) G6PD-deficiëntie

Soort (genees)middel	Te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie	Te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische niet-sferocyttaire hemolytische anemie In therapeutische dosering toepasbaar bij G6PD-deficiëntie, zonder chronische hemolyse
anti-malaria	primaquine ^I	chloroquine hydroxychloroquine kinine
analgetica/antipyretica	fenazopyridine ^I	acetylsalicylzuur paracetamol
antibacteriële geneesmiddelen	<i>chinolonen</i> ciprofloxacine levofloxacine moxifloxacine norfloxacine ofloxacine pipemidinezuur co-trimoxazol (= sulfamethoxazol + trimethoprim) dapson nitrofurantoïne ^{II} zilversulfadiazine	sulfasalazine
overige	methylthionine(=methylleenblauw) rasburicase tolonium ^I tuinbonen ^{III}	ascorbinezuur chlooramfenicol ^{II} fytomenadion (vitamine K) glibenclamide hydrokinine isoniazide isosorbidedinitraat ^{II}

^I Niet in Nederland geregistreerd.

^{II} Zie Toelichting op pagina 939 hierna.

^{III} Consumptie van tuinbonen kan bij sommige vormen van G6PD-deficiëntie ernstige hemolyse veroorzaken.⁴

Toelichting

Voor de meeste in de tabel genoemde (genees)middelen geldt de contra-indicatie alleen voor systemische toepassing van het betreffende middel. Uitzonderingen zijn:

- *Chlooramfenicol oogdruppels en oogzalf zijn gecontra-indiceerd* bij alle vormen van G6PD-deficiëntie vanwege potentiële visusproblemen door mogelijk vroegtijdige ontwikkeling van cataract. Het is onwaarschijnlijk dat er door systemische resorptie hemolyse ontstaat. Onderzoek heeft aangetoond dat mensen met glutathionreductasedeficiëntie door oxidatieve schade cataract kunnen ontwikkelen op jongvolwassen leeftijd.⁶ Bij G6PD-deficiëntie is eveneens sprake van een tekort aan gereduceerd glutathion met als gevolg oxidatieve schade. Op theoretische gronden zou langdurige oculaire toediening van oxidatieve stoffen, zoals chlooramfenicol bij G6PD-deficiëntie, daarom het risico op cataract kunnen verhogen. Symptomen van cataract zijn het troebel worden van de ooglens en hieruit resulterende visusproblemen. Systemisch gebruik van chlooramfenicol is alleen bij klasse I G6PD-deficiëntie gecontra-indiceerd.
- *Isosorbidedinitraat rectale zalf*, vanwege aanzienlijke systemische resorptie.

CI
041

G6PD-deficiëntie

- *Zilverulfadiazine crème*. Een G6PD-deficiënte patiënt (G6PD-activiteit van 10%) met brandwonden over 35% van zijn lichaamsoppervlak ontwikkelde acute hemolytische anemie na behandeling met 1% zilverulfadiazine crème gedurende 4 dagen.⁷

Beoordeling door deskundige(n)

Dr. E.J. van Beers, internist-hematoloog, UMC Utrecht (geen belangenverstremgeling).
 Dr. R. van Wijk, senior docent-onderzoeker, UMC Utrecht (geen belangenverstremgeling).
 Dr. R. van Zwieten, onderzoeker laboratorium voor diagnostiek van rode bloedcelafwijkingen, Sanquin, Amsterdam (geen belangenverstremgeling).

Literatuur

1. Bridges KR, Pearson HA. *Anemias and other red cell disorder*, 1st ed. USA: the McGraw-Hill companies, 2008: 305-320.
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64-74.
3. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. *PLoS Med* 2012; 9: e1001339.
4. Luzzatto L, Seneca E. 6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol* 2014; 164: 469-480.
5. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010; 33: 713-726.
6. Kamerbeek NM, Van Zwieten R, De Boer M, Morren G, Vuil H, Bannink N, et al. Molecular basis of glutathione reductase deficiency in human blood cells. *Blood* 2007; 109: 3560-3566.
7. Eldad A, Neuman A, Weinberg A, Benmeir P, Rotem M, Wexler MR. Silver sulphadiazine-induced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient burn patient. *Burns* 1991; 17: 430-432.

CI
041

G6PD-deficiëntie

CI 043 Porfyrie

Verklaring

Porfyriën zijn erfelijke of verworven stofwisselingsziekten veroorzaakt door een verminderde enzymactiviteit in een van de tussenstappen in de productie van heem. Hierdoor stapelen precursors en/of tussenproducten (porfyriënen) waardoor specifieke klachten kunnen ontstaan. Er zijn in totaal tien verschillende porfyriënen waarbij klinisch onderscheid wordt gemaakt tussen de acute en de cutane vormen. Met name de acute porfyriënen zijn van belang bij het voorschrijven van geneesmiddelen omdat deze invloed kunnen uitoefenen op de heemproductie en daardoor klachten kunnen ontstaan. Bij de cutane porfyriënen zijn zelden voorzorgsmaatregelen nodig bij het voorschrijven van geneesmiddelen.

Acute porfyriënen

Bij de acute porfyriënen zijn er – afhankelijk van het enzymdefect – drie vormen te onderscheiden. Alle drie kunnen zich presenteren met levensbedreigende acute aanvallen en daarom dienen geneesmiddelen te worden beoordeeld op veiligheid voordat deze gegeven kunnen worden (www.drugs-porphyrria.org). De drie vormen van acute porfyriënen zijn:

- Acute Intermitterende porfyrie (AIP, de meest voorkomende)
- Porfyria Variiegata (PV)
- Erfelijke Coproporfyrie (HCP)

Acute porfyriënen betreffen autosomaal dominante aandoeningen in de heemproductie van de lever. Hierbij treedt er stapeling van tussenproducten op als gevolg van een verhoogde behoefte aan heem, dat een bouwsteen is voor CYP450 iso-enzymen. Een precursor van de heemsynthese, het delta-aminolevulinezuur (δ -ALA), is neurotoxisch en stapeling hiervan veroorzaakt hevige buikpijnklachten, vaak in combinatie met misselijkheid en braken, angst of onrust, tachycardie en hypertensie, obstipatie en hyponatriëmie. Neurologische verschijnselen kunnen ook optreden, zoals sensorische en/of motorische neuropathie, uitend als paresthesiën of progressieve spierzwakte en sufheid. Onbehandeld kan een acute aanval resulteren in epilepsie, coma en uiteindelijk overlijden.

Patiënten met PV of HCP kunnen ook huidklachten krijgen. Het gaat dan om licht geïnduceerde roodheid en blaren. De blaren worden veroorzaakt door stapeling van porfyriënen en kunnen optreden zonder een acute porfyrie aanval. Patiënten met AIP hebben geen huidklachten.

Geneesmiddelen die heeminductie in de lever geven, kunnen een acute aanval uitlokken. Ook kan een acute aanval uitgelokt worden door gewichtsverlies, vasten (bijvoorbeeld tijdens een operatie of tijdens infecties), alcohol, stress en mogelijk roken. Een acute aanval kan een potentieel ernstige beloop hebben. Daarom geldt dat in eerste instantie een aanval zo veel mogelijk moet worden voorkomen door het vermijden van het gebruik van porfyriënen geneesmiddelen. Ook moet een goede voorlichting over uitlokkende factoren worden meegegeven aan de patiënt. Patiënten wordt geadviseerd een *MedicAlert* met medische gegevens te dragen.

De behandeling van de acute porfyriënen bestaat in eerste instantie uit het wegnemen van de oorzakelijke factor, met daarnaast het toedienen van glucose (koolhydraten) en het geven van pijnstilling. Glucose remt indirect de δ -ALA-productie in de lever waardoor een acute aanval gestopt kan worden. Bij ernstige klachten of intraveneuze toediening van glucose moet de patiënt op een potentieel levensbedreigende hyponatriëmie worden gemonitord. Bij neurologische uitval, hyponatriëmie en onvoldoende effect van glucose is het toedienen van heemarginaat (Normosang[®]) de volgende behandelstap. Heem remt de productie van heem en dus van toxische metaboliëten in de lever, waarna de pijnklachten afnemen. Heem is alleen geïndiceerd bij ernstige aanvallen. Heem is beschikbaar via de apotheek van het Erasmus MC in Rotterdam, waar het erkende Porfyrie Centrum is ondergebracht.

Cutane porfyriënen

De volgende cutane porfyriënen zijn bekend:

- Porfyria Cutanea Tarda (PCT)
- Porfyria Variiegata (PV); is ook een acute porfyrie
- Erfelijke Coproporfyrie (HCP); is ook een acute porfyrie
- Erythroëtische Protoporfyrie (EPP)

CI
043

Porfyrie