

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD-)deficiëntie

Auteurs:

E.M.C. (Liesbeth) van der Ploeg, diëtist Maastricht UMC+

J.A. (Jorien) Haverkamp, diëtist Amsterdam UMC

Met dank aan prof. dr. M.C.G.J. (Martijn) Brouwers, internist-endocrinoloog Maastricht UMC+ voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

Datum: september 2023.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD-)deficiëntie

Samenvatting

Ziekte	Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie
Andere benamingen	G6PD-deficiëntie / G6PDd NB: Favisme is de term voor hemolytische anemie die optreedt na de innname van tuinbonen bij G6PD-deficiëntie
Enzym	Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase
Werking	Het enzym katalyseert de eerste stap in de productie van het co-enzym nicotinamide-adenine-dinucleotidofosfaat (NADPH) en is essentieel voor de bescherming van de erythrocyt tegen oxidatieve stress en hiermee hemolyse
Prevalentie	3,4% van alle geboorten (van 0,4% in Europa tot 7,4% in Afrika) (1) Meest voorkomende enzymdeficiëntie ter wereld Voornamelijk in populaties van Afrikaanse, Mediterrane, Indiase, Zuidoost-Aziatische en Latijns-Amerikaanse afkomst
Neonatale screening	Nee
Kliniek	In de meeste gevallen asymptomatisch Chronische en/of intermitterende acute hemolytische anemie Neonatale geelzucht Secundair: potentieel fataal acuut nierfalen
Dieet	Vermijden van tuinbonen
Medicatie	Niet van toepassing

Ziektebeeld

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD-)deficiëntie is de meest voorkomende enzymdeficiëntie ter wereld; ongeveer 7,6% van de totale bevolking heeft een mutatie in het G6PD-gen. Het enzym speelt een belangrijke rol in de bescherming van erythrocyten tegen oxidatieve stress en daarmee in het voorkomen van hemolyse. De aandoening is X-gebonden recessief overdraagbaar en komt voornamelijk tot uiting bij mannen (90%). Vrouwen met klinische symptomen zijn homozygoot of heterozygoot (draagster) als gevolg van ongunstige lyonisatie waarbij *at random* één van de twee X-chromosomen wordt geïnactiveerd. Op dit moment zijn maar liefst 400 verschillende biochemische varianten van G6PD-deficiëntie bekend. Veelal gaat het om een milde variant waarbij het beloop

asymptotisch is en men geen weet heeft van de aanwezigheid van de mutatie. Minder vaak resulteert de mutatie in een matig tot ernstig verminderde enzymactiviteit met ernstige klinische verschijnselen als gevolg, waaronder hemolytische anemie en neonatale geelzucht bij pasgeborenen. Secundair kunnen chronische en frequente episodes van acute hemolytische anemie op elke leeftijd leiden tot potentieel levensbedreigend acuut nierfalen (2).

De belangrijkste trigger voor hemolyse bij G6PD-deficiëntie is de inname van oxiderende medicatie, waaronder antibiotica (dapson en nitrofurantoïne), analgetica (fenazopyridine) en het kininebevattende antimalariamiddel primaquine (kinine doodt malariaparasieten in het bloed) (2).

Maar ook voeding en infectie kunnen een rol spelen. De consumptie van tuinbonen, ofwel favabonen, kan een zeer ernstige vorm van acute intravasculaire hemolytische anemie veroorzaken. Dit ziektebeeld wordt favisme genoemd. Let wel: niet elke patiënt met G6PD-deficiëntie is gevoelig voor tuinbonen, maar aan favisme ligt altijd G6PD-deficiëntie ten grondslag. Symptomen kunnen binnen 24 uur na het eten van tuinbonen optreden. Meestal betreft het jonge jongens tussen de 1 – 5 jaar, maar het kan ook bij meisjes en volwassenen van beide sekse voorkomen. Er bestaat een duidelijke dosis-responsrelatie: de verhouding tussen de ingenomen hoeveelheid bonen en het lichaamsgewicht kan verklaren waarom aanvallen van favisme bij kinderen vaker voorkomen en ernstiger zijn dan bij volwassenen (3).

Favisme wordt vooral gezien in gebieden waar de tuinboon een populair voedingsmiddel is én de ziekte een hoge prevalentie kent (bifactorieel). Dit is het geval in Zuid-Europa, het Midden-Oosten en Zuidoost-Azië (3). Door oxidatieve triggers te vermijden kunnen patiënten een normaal leven leiden. De diagnose wordt bevestigd door het meten van de enzymactiviteit in rode bloedcellen.

Complicaties

De biochemische variaties van G6PD-deficiëntie zijn op basis van hun enzymactiviteit en symptomen ingedeeld in 5 groepen:

- Klasse 1: Zeldzame maar ernstige fenotypes met < 10% restactiviteit, chronische hemolytische anemie met terugkerende episodes van acute hemolyse, neonatale geelzucht in de voorgeschiedenis en in sommige gevallen een afhankelijkheid van bloedtransfusie.
- Klasse 2: < 10% restactiviteit, geen chronische hemolytische anemie, intermitterende acute hemolyse bij infectie, blootstelling aan oxidatieve medicatie of inname van favabonen.
- Klasse 3: 19 – 60% restactiviteit met dezelfde klinische symptomen als klasse 2.
- Klasse 4: > 60% restactiviteit, niet geassocieerd met hemolyse.
- Klasse 5: Verhoogde enzymactiviteit (1).

Favisme is één van de meest voorkomende oorzaken van acute hemolytische anemie, in het bijzonder onder kinderen, en kan levensbedreigend zijn. Het betreft vaak jonge jongens die zich presenteren met malaise, bleekheid, geelzucht, abdominale pijn en koorts waarbij de milt ook vergroot kan zijn. Er is sprake van donkere urine door hemoglobulinurie en uit de anamnese blijkt dat er tuinbonen gegeten zijn. De behandeling bij symptomen bestaat uit ruime vochttoediening ter bescherming van de nieren, bloedtransfusie bij hemolytische anemie en nierdialyse in het geval van acuut nierfalen (3).

Behandeling

Farmacotherapie

Er bestaan geen medicijnen om G6PD-deficiëntie te behandelen.

Dieet

Alleen voor tuinbonen, ook wel favabonen, staat vast dat de inname hemolytische anemie kan uitlokken bij patiënten met G6PD-deficiëntie. Het gaat hierbij specifiek om de *Vicia faba var major*, waarvan de grote zaden bestemd zijn voor menselijke consumptie. De tuinbonen bevatten hoge concentraties vicine en convicine, de zogenaamde β -glucosiden, die betrokken zijn bij het optreden van favisme. Een andere soort van hetzelfde geslacht waar dit voor geldt is de *Vicia sativa*, ook wel bekend als wikke. Dit gewas wordt echter voornamelijk gekweekt voor diervoer en meststof en in Noord-Europa nauwelijks gegeten door mensen. Voor alle andere bonen en peulvruchten geldt dat de concentraties vicine en convicine verwaarloosbaar zijn, ze vormen dan ook geen risico.

Naast tuinbonen wordt er in de literatuur een flink aantal andere voedingsmiddelen, derivaten en kruidenextracten in verband gebracht met hemolyse bij G6PD-deficiëntie. In hoeverre deze daadwerkelijk een risico vormen voor de gezondheid is vaak onbekend. Een classificatiesysteem maakt onderscheid in 3 groepen mogelijk, namelijk:

- (1) voedingsmiddelen en voedselderivaten die moeten worden vermeden
- (2) voedingsmiddelen en voedselderivaten die veilig kunnen worden geconsumeerd bij bepaalde hoeveelheden
- (3) voedingsmiddelen en voedselderivaten waarvoor onvoldoende bewijs is om ze te moeten vermijden (tabel 1).

Tabel 1. Classificatie van voedingsmiddelen en derivaten voor patiënten met G6PD-deficiëntie (2)

Vermijden	Veilig in bepaalde hoeveelheden	Onvoldoende bewijs om te vermijden
Tuinboon (<i>Vicia faba var major</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Voedingsmiddelen met AZO-kleurstoffen, in wettelijk toegestane hoeveelheden. In NL: Tatzazine (E102), Oranjegeel S/ Zonnegeel FCF (E110), Azorubine/ Karmozijn (E122), Amarant (E123), Ponceau 4R/Cochénille Rood A (E124), Allurarood AC (E129), Brilljantzwart BN/ Zwart PN (E151), Bruin HT (E155) en Litholrubine BK (E180) (4). • <i>Rhizoma Coptidis</i>, soms gelabeld als <i>Coptis chinensis</i> (Chinees kruidenextract, kan aanwezig zijn in voedingssupplementen) • <i>Acalypha indica</i> (kruidenextract, kan aanwezig zijn in voedingssupplementen en Ayurvedische medicatie) • Vitamine C (ascorbinezuur) in een dosering < 2 g/dag voor volwassenen en < 400 mg/dag voor jonge kinderen (1 – 3 jaar) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kininebevattende dranken (lacterende vrouwen bij baby's met een G6PD-deficiëntie uitgezonderd) • Fenegriekzaden • Pompoen • Onrijpe perziken • Thee-extracten • <i>Ginkgo Biloba</i> extract

Behandeldoel

- Bij favisme: het voorkomen van acute hemolytische anemie.

Algemene dieetkenmerken

Tuinbonen

De belangrijkste maatregel bij favisme is het mijden van tuinbonen, ook wel favabonen of veldbonen genoemd. Botanisch gezien vallen tuinbonen onder de peulvruchten, maar in Nederland worden ze als groente beschouwd, omdat ze vaak zo worden gegeten. De tuinboon bevat de favisme-indicerende β -glucosiden vicine en convicine. De concentratie daarvan is afhankelijk van de soort, de groeiomstandigheden en het moment van oogsten. Verse en rauwe tuinbonen die in het onrijpe stadium worden geoogst, bevatten meer vicine en convicine dan droge, rijpe zaden. Het risico op favisme is dus lager bij de inname van gedroogde zaden en meel dan bij verse tuinbonen. In Nederland is wettelijk vastgelegd dat tuinbonen met hun specifieke benaming vermeld moeten worden in de lijst met ingrediënten. Bij twijfel over aanwezigheid van tuinbonen in een voedingsmiddel dient daarom het etiket geraadpleegd te worden (5). Wees alert op de aanwezigheid van veldbonenmeel in brood, het wordt tegenwoordig veelvuldig ingezet broodverbeteraar in met name fabrieksbrood.

Kininebevattende frisdranken

Kinine wordt, in de vorm van hydrochloride en sulfaat-zouten, als bittere smaakstof toegevoegd aan tonic en het hiervan afgeleide bitter lemon (tonic met toevoegingen als citroensap en extracten uit fruitschillen). De maximale hoeveelheid kinine in frisdranken is in Nederland vastgesteld op 85 mg/liter (ofwel \sim 30 mg per blikje). Daarnaast moet kinine in de ingrediëntendeclaratie op het etiket worden aangeduid als aroma, gevolgd door het woord 'kinine' (6). Een reactie na het drinken van een grote hoeveelheid kan niet worden uitgesloten, maar een direct verband tussen de consumptie van op kinine gebaseerde dranken en het optreden van ernstige hemolyse bij volwassenen en kinderen met G6PD-deficiëntie is speculatief (2). Het lijkt aan te raden om het gebruik te beperken en excessieve inname te voorkomen.

Vitamine C

Hoewel vitamine C bekend staat als antioxidant is in onderzoeksverband aangetoond dat injectie van een hoge dosering in de erythrocyt een toename van vrije radicalen en oxidatieve stress geeft. Er zijn meerdere gevallen van vitamine C-geïnduceerde hemolyse bekend bij patiënten met een G6PD-

deficiëntie. Een concrete aanbeveling kan op basis van de huidige beschikbare literatuur niet gedaan worden, wel kan gesteld worden dat een dosering van 2 gram/dag voor volwassenen en < 400 mg voor kleine kinderen veilig lijkt (2).

Specifieke dieetpreparaten

De eiwitcomponent in dieetvoedingen bestaat vaak uit een mix van caseïne-, wei-, soja- en erwteiwit. Hierin zijn geen tuinbonen verwerkt.

Specifieke aandachtspunten

Zwangerschap

In de meeste gevallen zal voorafgaand aan een zwangerschap niet bekend zijn dat de moeder een G6PD-deficiëntie heeft. Zwangerschap op zich is geen uitlokkende factor voor het optreden van een door G6PD geïndiceerde hemolytische anemie, maar zwangerschap kan wel de gevoeligheid voor infecties en ontstekingen verhogen en secundair een trigger vormen. Wanneer aanstaande moeders heterozygoot zijn voor G6PD-deficiëntie en zwanger zijn van een G6PD-deficiënte zoon wordt aanbevolen de lijst met gecontra-indiceerde geneesmiddelen op te volgen en geen tuinbonen te eten. Na de geboorte kan de G6PD-activiteit bepaald worden uit navelstrengbloed om een vroege diagnose te kunnen stellen (7).

Lactatie

Maternale inname van kininebevattende dranken en behandeling met kininebevattende antimalariamedicatie resulteren in verhoogde concentraties van kinine in moedermelk. Zolang onbekend is of de baby G6PD-deficiëntie heeft, wordt het gebruik hiervan gecontra-indiceerd. Uiteraard geldt ook voor tuinbonen dat consumptie hiervan wordt afgeraden (2).

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- OMIM: [305900](#)

Referenties

1. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989;67(6):601-11.
2. La Vieille S, Lefebvre DE, Khalid AF, Decan MR, Godefroy S. Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Nutr Rev. 2019;77(2):96-106.
3. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. N Engl J Med. 2018;378(1):60-71.
4. Voedingscentrum. Azo-kleurstoffen [Available from: : <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/azo-kleurstoffen.aspx>.
5. Warenautoriteit NV-e. Handboek etikettering van levensmiddelen2022. Available from: <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/etikettering/publicaties/handboek-etikettering-van-levensmiddelen>.
6. Nederlandse vereniging Frisdranken W, Sappen. . Wetgeving met betrekking tot het op de markt brengen van frisdranken. [Available from: https://www.fws.nl/site/assets/files/1096/wetgeving_met_betrekking_tot_het_op_de Markt_brengen_van_frisdranken-1.pdf?v=53cme.
7. Herrewegen F, Hematologie NVv. Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie2019. Available from: <https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2020/04/BG-Kind-G6PD-1-1.pdf>.