

## Ein Enzymdefekt mit unterschiedlichen Folgen

# Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Sarah Hofmann<sup>a, b</sup>, Andreas Buser<sup>c</sup>, Anne Taegtmeier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

<sup>b</sup> Klinik für Innere Medizin, Universitätsspital Basel

<sup>c</sup> Blutspendezentrum beider Basel & Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel

Immer häufiger kommen Patienten in die Praxis und ins Spital, die einen G6PD-Mangel aufweisen und bei denen es wichtig ist zu wissen, welche Medikamente potentiell gefährlich sind. In diesem Übersichtsartikel werden der G6PD-Mangel, die Diagnostik und die Medikamente, die zu vermeiden sind, beschrieben.

### Einführung

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) ist der häufigste angeborene Enzymdefekt weltweit. Circa 400 Millionen Menschen sind davon betroffen mit unterschiedlicher klinischer Manifestation. Durch die Globalisierung und das Migrations- und Reiseverhalten kann auch in der Schweiz immer häufiger ein G6PD-Mangel beobachtet werden.

### Geschichte und Epidemiologie

Erstmals wurde eine hämolytische Anämie auf Primaquin – das damals einzige Malariamittel – 1926 von Cordes beschrieben [1]. Es dauerte weitere 20 Jahre, bis man während des 2. Weltkriegs, des Koreakriegs und Indochinakriegs aufgrund der Massenanwendung von Primaquin an Armeemilitärs von regelmäßigem Auftreten einer Hämolyse unter Primaquin berichtete, und diese als «primaquin-sensitive syndrome» bezeichnet wurde [2]. Erst Mitte der 50er Jahre wurde der Enzymdefekt und der Pathomechanismus durch Carson und sein Team entdeckt [3]. Mittlerweile sind circa 400 Enzymvarianten des G6PD-Enzyms und mehr als 180 Mutationen des Gens bekannt. Die WHO-Klassifikation beruht auf der Enzymaktivität. Dabei liegt in der WHO-Klasse I ein schwerer Enzymmangel (<10% normale Enzymaktivität) vor, was sich als chronische hämolytische Anämie präsentiert. Bei Klasse II liegt ebenfalls ein schwerer Enzymdefekt vor, jedoch mit klinisch intermittierender hämolytischer Anämie. Ein mässiger Enzymdefekt (10–60% normale Enzymaktivität) liegt bei Klasse III vor, wobei es dabei meist im Rahmen einer Infektion oder Medikamentenexposition zu



einer hämolytischen Anämie kommt. Die Klassen IV und V sind klinisch nicht relevant und weisen eine nahezu normale Enzymaktivität bzw. eine gesteigerte Aktivität auf.

Der Enzymdefekt wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. In Subsahara-Afrika ist die Variante *G6PD A* am häufigsten zu finden. 10–15% der Bevölkerung aus West- und Zentralafrika sind davon betroffen; eine ähnliche Prävalenz findet sich bei Afroamerikanern. Bei Kaukasiern liegt vorwiegend die *G6PD-Mediterranean*-Variante vor; eine Häufung ist in den Küstenregionen von Sardinien und Griechenland (20–35%) sowie im Mittleren



Sarah Hofmann

Osten (kurdische Juden 60–70%) zu finden. Auch in Südostasien gibt es ein unterschiedliches Vorkommen (Abb. 1) [4]. Aufgrund der hohen Prävalenz in Regionen, in denen Malaria endemisch vorkommt (bzw. vorgekommen ist), wird postuliert, dass der G6PD-Mangel einen Selektionsvorteil gegen die Infektion mit *Plasmodium falciparum* aufweist. Verschiedene Autoren konnten diesen Zusammenhang zeigen [5–7]. Der Mechanismus, der für die Hemmung des Parasitenwachstums respektive erhöhte Phagozytose der infizierten Erythrozyten mit dem G6PD-Mangel verantwortlich ist, ist nach wie vor unbekannt.

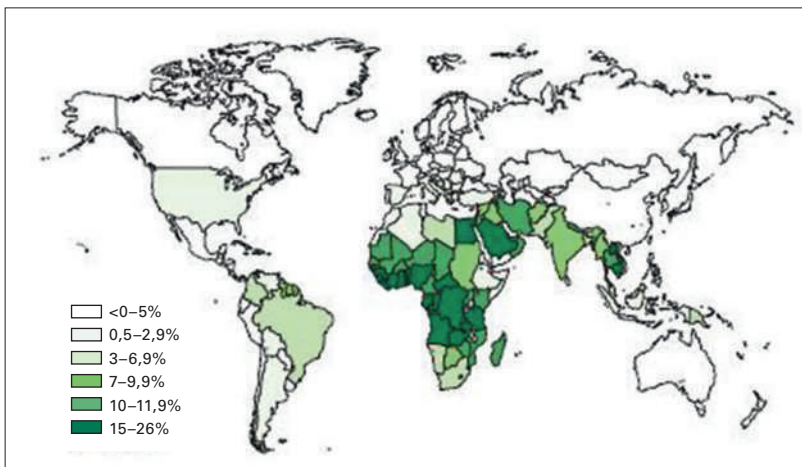
### Pathomechanismus

Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase schützt über den Pentosephosphatweg die Zelle vor einem oxidativen Schaden (Abb. 2). Da die Erythrozyten keinen anderen Weg als den Pentosephosphatweg zur Gewinnung von NADPH kennen, kommt es bei einem Mangel des

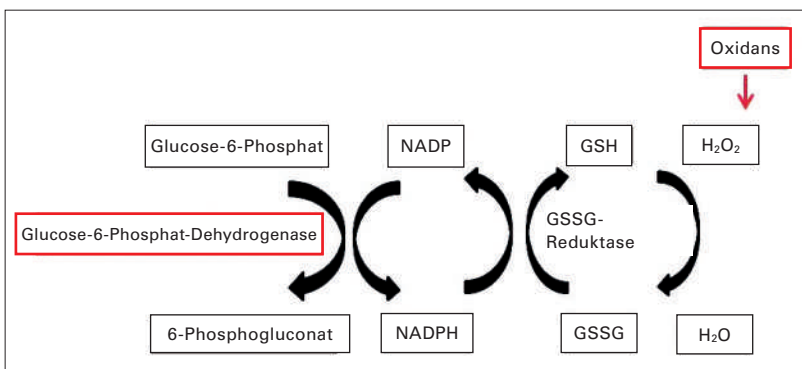
Enzyms durch Oxidantien zu Schädigungen an Zellbestandteilen und zur Hämolyse. Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase katalysiert den ersten Schritt, sie oxidiert Glucose-6-Phosphat zu 6-Phosphogluconat und reduziert Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP) zu NADPH. NADPH reduziert Glutathiondisulfid (GSSG) zu Glutathion (GSH). Reduziertes Glutathion ist das wichtigste Antioxidans und hat die Fähigkeit, das durch Oxidantien generierte Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) zu Wasser zu reduzieren und somit unschädlich zu machen.

Liegt ein G6PD-Mangel vor, so kommt es zur Kumulation von Oxidantien und Schädigung der Erythrozyten. Verschiedene Faktoren beeinflussen den Schweregrad der Hämolyse:

1. **Alter der Erythrozyten:** Das normal funktionierende G6PD-Enzym hat eine Halbwertszeit von 62 Tagen. Junge Erythrozyten weisen eine noch nahezu normale G6PD-Aktivität auf. Patienten mit einer G6PD-A-Variante beispielsweise haben normalerweise eine milde Hämolyse (WHO-Klasse III), die sich auf ältere Erythrozyten beschränkt, da bei ihnen die Halbwertszeit von G6PD auf 13 Tage reduziert ist. Die G6PD *Mediterranean*-Variante ist instabiler, mit einer G6PD-Halbwertszeit von Stunden und entsprechend stärker ausgeprägter Hämolyse (WHO-Klasse II) [8].
2. **Dosis des Medikaments:** Ist ein Medikament der Auslöser für den oxidativen Stress, so ist die Dosis mitverantwortlich für das Ausmass der Hämolyse. Beispielsweise kann die Einnahme von 45 mg Primaquin zu einer schweren Hämolyse führen, während unter einer Therapie mit 15 mg die Hämolyse klinisch kaum relevant sein kann [9].
3. **Genetik:** Es gibt 187 bekannte Mutationen im G6PD-Gen und mindestens 35 der mutierten Allele sind polymorph. Auch das X-chromosomal-rezessive Vererbungsmuster führt zu unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad, je nachdem, ob ein homozygoter oder ein heterozygoter Enzymmangel bei der Frau bzw. beim Mann vorliegt [10].



**Abbildung 1:** Verteilung des G6PD-Mangels. Die Prävalenz in der Schweiz beträgt <math><0,5\%</math>. Quelle: [21]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.



**Abbildung 2:** Pentosephosphatweg. Elimination von Oxidantien ( $H_2O_2$  zu  $H_2O$ ) in den Erythrozyten.

NADP = Nicotinamidadenindinucleotidphosphat, NADPH = reduziertes Nicotinamidadenindinucleotidphosphat, GSH = reduziertes Glutathion, GSSG = oxidiertes Glutathion.

### Klinik

Verschiedene Auslöser können zu einem oxidativen Stress führen: Infektionen, Chemikalien, Medikamente und Nahrungsmittel (z.B. Favabohnen). In der Regel kommt es nach 5–72 Stunden zur Hämolyse mit Ikterus, Müdigkeit, Blässe und Hämaturie. Zusätzlich können auch Bauch-/Rücken- und/oder Kopfschmerzen sowie Nausea und Fieber auftreten. Diese Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, das Spektrum reicht von leichteren hämolytischen Schüben bis hin zu transfusionsbedürftigen hämolytischen Krisen. Eine

spontane klinische Besserung ist innerhalb von 5–10 Tagen zu erwarten. Je nach Enzymvariante kann aber auch eine chronische hämolytische Anämie vorliegen. Eine zusätzliche Hämoglobinopathie, wie beispielsweise eine Thalassämie oder Sichelzellanämie, kann den klinischen Verlauf ebenfalls beeinflussen.

In seltenen Fällen kann ein Ikterus bereits wenige Tage nach der Geburt beobachtet werden. Das klinische Bild unterscheidet sich von der typischen Rhesus-Inkompatibilität: Der Ikterus beim G6PD-Mangel ist selten bereits bei Geburt sichtbar, sondern manifestiert sich typischerweise zwischen dem 2. und 3. Tag. Zudem ist der Ikterus im Vergleich zur Schwere der Anämie beim G6PD-Mangel deutlich stärker ausgeprägt als bei der Rhesus-Inkompatibilität [11]. Daten aus den USA zeigten, dass 21% aller Kernikterusfälle mit einem G6PD-Mangel assoziiert waren [12]. Dies wirft die Frage auf, ob eine Testung auf G6PD-Mangel in das Neugeborenen-Screening-Programm aufgenommen werden soll. In der Schweiz gehört ein G6PD-Test nicht zum Neugeborenen-Screening, es sei denn, es liegt ein Ikterus vor.

## Diagnostik

Der G6PD-Mangel ist primär eine klinische Diagnose (Abb. 3). Eine genaue Anamnese gibt Hinweise darauf, ob ein oxidativer Stress vor der Manifestation der Hämolyse stattgefunden hat oder ob eine andere Ursache für eine hämolytische Anämie wahrscheinlich ist (z.B. mechanische Aortenklappe, Aufenthalt in Tropengebiet). Ein Differentialblutbild mit Bilirubin (direkt und

indirekt), Laktatdehydrogenase (erhöht) und Haptoglobin (erniedrigt) sind wegweisend und können den Verdacht bestätigen. Zum Ausschluss einer immunhämolytischen Anämie ist ein negativer direkter Coombs-Test nützlich. Zur Bestätigung des G6PD-Mangels zeigt sich zum einen im Blutausstrich eine typische Konstellation (Heinz-Körperchen, Bite-Zellen), zum anderen kann die G6PD-Aktivität laborchemisch gemessen werden. Eine normale Aktivität zum Zeitpunkt der Hämolyse schliesst jedoch einen G6PD-Mangel nicht aus, da es aufgrund der Rekrutierung von jungen, Enzym-aktiven Erythrozyten zu einer falsch-normalen Enzymaktivität kommen kann. Eine Wiederholung der Messung wäre in diesem Fall nach drei Monaten empfohlen, weil dann ein Gleichgewicht zwischen älteren und jüngeren Erythrozyten besteht.

## Therapie und Prävention

Bei Auftreten einer hämolytischen Anämie aufgrund eines G6PD-Mangels sollte natürlich nach Möglichkeit das auslösende Medikament abgesetzt werden. Je nach Schweregrad ist in seltenen Fällen eine Bluttransfusion notwendig. Innerhalb von 5–10 Tagen kommt es zur Erholung und im Verlauf zur Normalisierung des Blutbildes. Eine spezifische Therapie gibt es nicht.

Wichtig ist vor allem, den Patienten über das Krankheitsbild aufzuklären und zukünftig auslösende Faktoren zu meiden. Bis heute gibt es keinen Konsens über die auslösenden Medikamente, und aufgrund des genetischen Polymorphismus ist eine genaue Aussage kaum

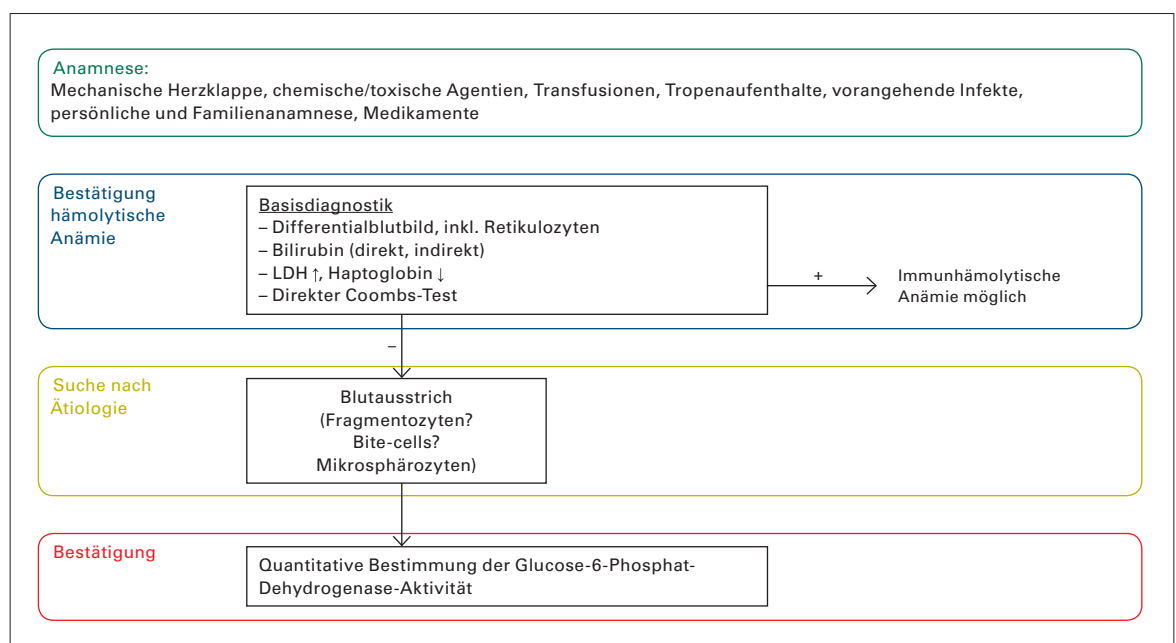


Abbildung 3: Vorschlag zum Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf Hämolyse bei G6PD-Mangel.

**Tabelle 1:** Medikamente, die bei Patienten mit einem G6PD-Mangel vermieden werden sollten (nach Youngster und Luzzatto) [10, 13].

Kategorie	Vorhersehbare Hämolyse («unsafe»)	Mögliche Hämolyse
<b>Antimalaria</b>	Primaquin Dapson	Chloroquin (Nivaquine®) Chinin (Limptar®)
<b>Analgetika</b>	Phenazopyridin	Acetylsalicylsäure (Aspirin®) Paracetamol (Dafalgan®, Panadol®)
<b>Antibiotika</b>	Nitrofurantoin (Uvamin®)	Sulfasalazin (Salazopyrin®) Sulfadiazin (Flammazine®, Ialugen plus®) Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfmethoxazol, Bactrim®, Nopil®)* Chinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin)*
<b>Andere</b>	Rasburicase (Fasturtec®) Methylenblau Toluidinblau	Isoniazid Ascorbinsäure (Vitamin C) Glibenclamid (Daonil®) Vitamin K (Konaktion®) Isosorbiddinitrat (Isoket®) Succimer (Succicaptal®)
<b>Chemikalien</b>	Anilinfarbstoff (Teerfarbstoffe) Naphthalen (Mottenkugeln) Henna Favabohnen	

\* Gemäss Luzzatto [10] als «unsafe» bewertet.

möglich, welcher Patient auf welches Medikament wie stark reagiert. Ein Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur des Arzneimittels und dem Pathomechanismus des Enzymmangels hat sich bisher nicht gezeigt; deshalb ist es auch nicht möglich, aufgrund dieser Kenntnisse eine Voraussage machen zu können. Youngster [13] hat 2010 eine *evidence-based review* veröffentlicht, in der er eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und ausgewertet hat. Dabei hat

sich gezeigt, dass die Datenlage zu vielen Medikamenten, von denen befürchtet wurde, sie könnten bei Patienten mit G6PD-Mangel eine Hämolyse auslösen, sehr spärlich ist. Beispielsweise wurde in einigen Fallberichten eine Hämolyse unter Paracetamol zwar dokumentiert, aber in den meisten Fällen lag eine klare Überdosierung vor, oder aber die Patienten hatten hohes Fieber, weshalb der auslösende Faktor nicht sicher zu bestimmen war [14–18]. Zwei Studien an Kindern mit G6PD-Mangel konnten keine Hämolyse nach Gabe von Paracetamol nachweisen [19, 20]. In Anbetracht des sehr häufigen und weit verbreiteten Einsatzes von Paracetamol und dieser spärlichen Fallberichte kann davon ausgegangen werden, dass man dieses Medikament bei Patienten mit einem G6PD-Mangel in normalen Dosierungen problemlos verabreichen kann. Die Tabelle 1 zeigt auf, welche Medikamente gemäss Luzzatto und Youngster [10, 13] wiederholt zur Hämolyse bei betroffenen Patienten geführt haben und deshalb als «unsafe» deklariert werden. In der Schweiz sind davon lediglich Nitrofurantoin (Uvamin®, Furadantin®) und Rasburicase (Fasturtec®) sowie Methylenblau und Toluidinblau erhältlich.

Eine Bestimmung der G6PD-Aktivität, bevor eine Therapie mit Dapson oder Primaquin begonnen wird, ist nur bei entsprechender persönlicher und Familienanamnese oder klinischem Verdacht notwendig. Für Methylenblau und Rasburicase, die in Notfallsituationen verabreicht werden, reicht oftmals die Zeit nicht für eine Abklärung im Voraus.

Des Weiteren pflegt die «Associazione Italiana Favismo – Deficit di G6PD» (*G6PD Deficiency favism association*) eine Website (<http://g6pd.org>) inklusive Listen mit «sicheren» und «unsicheren» Medikamenten sowie Informationen für Patienten, Angehörige und Gesundheitspersonal.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Titelbild

Wikimedia Commons.

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Korrespondenz:  
Sarah Hofmann  
Klinik für Innere Medizin  
Universitätsklinik Basel  
CH-4031 Basel  
[sarah.hofmann\[at\]usb.ch](mailto:sarah.hofmann[at]usb.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Aufgrund der Migrationszunahme ist damit zu rechnen, dass mehr Personen mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-)Mangel in der Schweiz medizinische Versorgung in Anspruch nehmen werden.
- Patienten mit G6PD-Mangel können sich mit einer hämolytischen Krise präsentieren, wofür die Kenntnis der Diagnostik und Behandlung in dieser Notfallsituation wichtig ist.
- Für die Betreuung dieser Patienten in der Praxis braucht es eine Kenntnis der zu vermeidenden Medikamente.

## Literatur / Références

1. Cordes W. Experiences with plasmochin in malaria. Med Depart 15th Annual Report. Boston United Fruit Co; 1926:66-71
2. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. *J Lab Clin Med.* 1955 Jan;45(1):30-9.
3. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science.* 1956 Sep 14;124(3220):484-5
4. Nkhoma ET1, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis.* 2009 May-Jun;42(3):267-78.
5. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, Warn P, Allsopp CE, Gilbert SC, Peschu N, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature.* 1995 Jul 20;376(6537):246-9.
6. Luzzatto L, Usanga FA, Reddy S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells: resistance to infection by malarial parasites. *Science.* 1969 May 16;164(3881):839-42.
7. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, Simula G, Luzzatto L, Arese P. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood.* 1998 Oct 1;92(7):2527-34
8. Piomelli S, Corash LM, Davenport DD, Miraglia J, Amorosi EL. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in G6A- and G6Mediterranean deficiency. *J Clin Invest.* 1968 Apr;47(4):940-8.
9. Kellermeyer RW, Tarlov AR, Brewer GJ, Carson PE, Alving AS. Hemolytic effect of therapeutic drugs. Clinical considerations of the primaquine-type hemolysis. *JAMA.* 1962 May 5;180:388-94.
10. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol.* 2014 Feb;164(4):469-80.
11. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol.* 2004;28(5):356.
12. L Johnson, V K Bhutani, K Karp, E M Sivieri and S M Shapiro Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004) *Journal of Perinatology* (2009) 29, S25-S45).
13. 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.
14. Sklar GE. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Pharmacotherapy.* 2002 May;22(5):656-8.
15. Wright RO, Perry HE, Woolf AD, Shannon MW. Hemolysis after acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):731-4.
16. Phillipotts S, Tash E, Sen S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an unusual cause of acute jaundice after paracetamol overdose. *Eur J Haematol.* 2014 Mar 29
17. Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Lena-Russo D, Moalic JL. Homozygous G6PD deficiency and propacetamol induced hemolysis. *Haematologica.* 2001 Sep;86(9):987-8
18. Ruha AM, Seldem B. Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Med.* 2001 Feb 15;110(3):240-1.
19. Cottafava F, Nieri S, Franzone G, Sanguinetti M, Bertolazzi L, Ravera G. [Double-blind controlled comparison of placebo and paracetamol in patients with G-6-PD deficiency]. *Pediatr Med Chir.* 1990 Nov-Dec;12(6):631-7. Italian.
20. Najafi N, Van de Velde A, Poelaert J. Potential risks of hemolysis after short-term administration of analgesics in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2011 Dec;159(6):1023-8.
21. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):64-74. Review.