

1° luglio 2020

Dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus
Direttore Generale
Organizzazione Mondiale della Sanità
Avenue Appia 20 Ginevra, 1211

Illustre Dott. Adhanom Ghebreyesus,

Con questa lettera la “Global G6PDD-COVID-19 Taskforce” vuole mettere in risalto la propria preoccupazione riguardo al deficit di G6PD, da cui sono affetti più di **500 milioni** di persone nel mondo, e la sua rilevanza durante l’attuale pandemia di COVID-19 [1, 7]. La task-force è composta da un appassionato gruppo di persone, organizzazioni e moderatori di forum sul deficit di G6PD, medici e scienziati da tutto il mondo desiderose di fare la differenza nel miglioramento della gestione globale dell’attuale pandemia.

Su tale argomento è stata anche pubblicata una petizione, firmata da un numero crescente di persone (5071 al 1° luglio 2020) da tutto il mondo, al fine di attirare l’attenzione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità verso questa popolazione vulnerabile durante la pandemia di COVID-19.

La carenza di G6PD è il deficit enzimatico umano più frequente, con prevalenza maggiore nei discendenti provenienti dalle regioni africane, mediorientali, asiatiche e mediterranee [1]. Uno studio su 2,3 milioni di militari in servizio attivo, testati per il deficit di G6PD nel periodo 2004-2018 negli Stati Uniti, ha mostrato che l’11,2% degli uomini e il 4,7% delle donne in servizio afro-americani sono risultati positivi per tale deficit. Estrapolando dal censimento USA del 2019, questa cifra rappresenta approssimativamente 3,5 milioni di Afro-Americani [2]. Data la mancanza di uno screening efficace, la grande maggioranza di persone sono *inconsapevoli* della loro condizione.

L’enzima G6PD è cruciale nella risposta dei globuli rossi allo stress ossidativo. Le persone con il deficit di G6PD sono generalmente asintomatiche. Tuttavia, sono soggette a crisi di anemia emolitica acuta in seguito all’esposizione a determinati cibi come le fave e, cosa ancora più importante, determinati farmaci e prodotti chimici possono indurre stress ossidativo. Anche le infezioni virali e batteriche possono innescare crisi emolitiche. L’identificazione e il blocco dell’agente accelerante sono cruciali nella gestione dell’emolisi nei pazienti con deficit di G6PD [3].

Attualmente, il trattamento per la COVID-19 comprende farmaci come la cloroquina (CQ) e l’idrossicloroquina (HCQ), noti fattori scatenanti per milioni di persone con il deficit nel mondo [4, 5].

Gli effetti dovuti all’emolisi acuta in seguito al trattamento con HCQ per la COVID-19 sono stati riportati in 4 differenti casi clinici, mentre può succedere che molti rimangano non riportati a causa della

mancanza di consapevolezza dello status di G6PD nel paziente – sia da parte del paziente che del loro medico [6, 7, 8, 9].

L'India ha proibito l'uso di questi farmaci per le persone con deficit di G6PD [10], in ogni caso continua a somministrare i farmaci al resto della popolazione. Altri Paesi come l'Italia, la Francia e il Belgio hanno pubblicato linee guida per evitare l'uso di tali farmaci per le persone con deficit di G6PD e il monitoraggio vigile dei pazienti in caso di emolisi [3, 11, 12].

Anche la comunità scientifica attraverso il globo sta annunciando come una preoccupazione, con una necessità urgente di una pronta azione per questa popolazione in relazione al trattamento medico della COVID-19 [13, 14, 15, 16, 17].

È quindi importante esaminare l'impatto su questa popolazione prima dell'uso diffuso e generalizzato di CQ/HCQ e di altri farmaci potenzialmente rischiosi usati per il trattamento della COVID-19 uniformemente su tutta la popolazione mondiale senza operare distinzioni.

Inoltre, è stato dimostrato che le cellule con deficit di G6PD sono più vulnerabili all'infezione da alfacoronavirus umano 229E *in vitro*, che è correlata con elevata produzione di sostanze ossidanti e aumentata carica virale [18]. Ciò potrebbe suggerire un meccanismo simile con il nuovo SARS-Cov-2 virus. Controllando anche la presenza del deficit di G6PD attraverso i clinical trial e gli studi sulla COVID-19 si potrebbe dunque rivelare anche l'eziologia da COVID-19, e non limitata solo agli effetti della risposta ai farmaci [19, 20, 21].

Noi proponiamo un'agenda di 10 punti che La esortiamo a prendere in considerazione, per gestire questa pandemia molto più efficacemente per questa ampia popolazione. Essi si trovano all'interno delle categorie generali della *GESTIONE DELLA COVID-19* (Trattamento/Scelta del farmaco/Monitoraggio delle reazioni avverse), *ANALISI* ed *EZIOLOGIA DELLA MALATTIA* (Identificazione dello stato di G6PD in tutti gli studi di ricerca e i clinical trials imminenti/Determinazione del ruolo di G6PD nella patogenesi della COVID-19).

GESTIONE DELLA COVID-19

- 1) Un chiaro avvertimento sugli eventi di anemia emolitica acuta per l'uso di idrossiclorochina (HCQ) e di cloroquina (CQ) per le persone con deficit di G6PD.
- 2) Una dettagliata guida clinica sul monitoraggio dell'anemia emolitica acuta, identificata attraverso lo striscio di sangue periferico con *bite cells* e corpi di Heinz, per coloro ai quali sono state somministrate HCQ e CQ.
- 3) Una rassegna di altri clinical trial su opzioni di trattamento che potrebbero potenzialmente provocare stress ossidativo e, di conseguenza, un danno più grave per le persone con deficit di G6PD.
- 4) Un chiaro avvertimento al pubblico sull'impatto di tali farmaci sulle persone con deficit di G6PD, per evitare il loro uso profilattico.

5) Una guida clinica sul monitoraggio dell'anemia emolitica acuta *indipendentemente* dai trattamenti farmaceutici, dato il potenziale di andare in emolisi a causa dello stress ossidativo basato sulle infezioni virali per le comunità etniche suscettibili e per le persone con il deficit di G6PD noto.

6) Un'adeguata guida precauzionale e medica durante la pandemia, per le popolazioni carenti di G6PD e le comunità etniche con un'elevata prevalenza di deficit di G6PD.

ANALISI

7) Analisi proattive dello stato di deficit G6PD, prioritario per le comunità eterogenee di etnie miste con un'elevata prevalenza di deficit di G6PD, per assicurare opzioni di trattamento efficaci, nel caso venisse contratta la COVID-19.

8) Adozione di *screening basati sul DNA* come modelli di riferimento migliori per l'identificazione di varianti note di deficit G6PD. Altri test più economici e facilmente disponibili come i saggi enzimatici e citochimici sono soggetti a errori. Il monitoraggio dei livelli di enzima durante una crisi porta a una diagnosi non corretta di livelli di enzima maggiormente elevati dovuta a cellule deteriorate e ormai morenti.

9) *Screening basati sul DNA* indirizzati allo stato di G6PD tra i partecipanti agli studi prima dei clinical trials. Ciò porterebbe importanti intuizioni sulla patogenesi della malattia e sul trattamento di queste persone.

Come comunità globale, l'analisi proattiva del deficit di G6PD è cruciale per il progresso nella scienza e nella medicina e potrebbe evitare costi significativi a valle.

EZIOLOGIA DELLA MALATTIA

10) Una ricerca sui potenziali effetti del deficit di G6PD nella COVID-19, includendo gli effetti sui globuli rossi e sugli altri tessuti, che potrebbe aiutare più efficacemente a comprendere la malattia [22, 23].

Noi speriamo vivamente che la gestione di 500 milioni stimati di persone con deficit di G6PD possa evitare complicazioni indotte da farmaci non necessarie e/o letalità. Ciò permetterà una gestione più efficace della pandemia globalmente. Noi La esortiamo a mostrare pronta attenzione e azione verso questo gruppo di persone vulnerabile e ignorato.

Distinti saluti,

Firmato dalla Global G6PDD-COVID-19 Taskforce (A-Z)

Dettagli della petizione:

Need more awareness and research G6PD Deficiency and its role in the Corona Virus Pandemic

<https://www.change.org/p/world-health-organization-need-more-awareness-and-research-g6pd-deficiency-and-its-role-in-the-corona-virus-pandemic>

Bibliografia:

1. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60073-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60073-2/fulltext)
2. <https://health.mil/News/Articles/2019/12/01/Prevalence-of-Glucose>
3. https://www.iss.it/documents/20126/0/Report+ISS+COVID-19_14.pdf/8a94daca-f6eb-ae95-dad7-68b9c03c8fb6?t=1587721686283
4. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
5. <https://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency/SafeUnsafe/drugs-official-list>
6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25862?af=R>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324284/>
8. [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30134-5/pdf](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30134-5/pdf)
9. <https://www.sudinfo.be/id179582/article/2020-04-14/coronavirus-certains-patients-traites-lhydroxychloroquine-risquent-lhemolyse>
10. <https://www.cnbctv18.com/healthcare/icmr-expands-use-of-hcq-as-covid-19-prevention-for-frontline-workers-in-all-hospitals-5987971.htm>
11. <https://filiere-mcgre.fr/actualites/deficit-en-g6pd-et-hydroxychloroquine-communique-de-la-filiere/>
12. <https://www.jdsupra.com/legalnews/the-belgian-afmps-warns-about-risk-of-94930/>
13. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.20114066v1.full.pdf+html>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166036/>
15. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85552>
16. https://www.cmaj.ca/content/re-revisiting-g6pd-deficiency-amidst-covid-19-pandemic?fbclid=IwAR03BL2wVKzKnCbq588rUN7v53VMpSF3R6ZVujxP_d0xoeXhTb5IuI0qEpI
17. http://www.thepatrioticvanguard.com/covid-19-challenges-chloroquine-treatment-s-risks-to-g6pd-conditions?fbclid=IwAR2tfBwHOy1OgkJasfEbEn4e484TWm6d1u6L_7W_7PnQmkkizTH50GT-qW8
18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18269318/>
19. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2020.1751388>
20. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30598-X/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30598-X/pdf)
21. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12084156>
22. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.0c00288>
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202588/>

Bibliografia aggiuntiva:

24. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272971/9789241514286-eng.pdf?ua=1>
25. <https://emedicine.medscape.com/article/200390-overview>
26. www.G6pdDF.org