



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 14/2020

**Indicazioni *ad interim*
per un appropriato sostegno
delle persone con enzimopenia G6PD
(favismo) nell'attuale scenario
emergenziale SARS-CoV-2**

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19

versione del 14 aprile 2020

Indicazioni *ad interim* per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2

Versione del 14 aprile 2020

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19

Domenica Taruscio, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Luigi Bertinato, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Patrizia Caprari, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marta De Santis, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Rosa Immacolata Romeo, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In collaborazione con:

Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19

Maria Francesca Cometa, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Armando Magrelli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Patrizia Popoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

e in collaborazione con:

Gian Luca Forni

Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro Ospedale Galliera (Genova); Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie; European Reference Networks for rare diseases ERN-EuroBloodNet

Lucia De Franceschi

Dipartimento di Medicina, Sezione di Medicina Interna B, AOUI, Università di Verona, Verona

Istituto Superiore di Sanità

Indicazioni *ad interim* per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19
2020, 9 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 14/2020

Questo documento fornisce indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. L'enzimopenia G6PD è una condizione endemica nel nostro Paese e le persone con questo deficit sono quasi sempre asintomatiche, tuttavia alcuni fattori scatenanti ad azione ossidativa sui globuli rossi possono scatenare crisi emolitiche. L'insorgenza e l'intensità della crisi emolitica dipende dalla dose dell'agente scatenante. Fra questi agenti vi sono farmaci quali la cloroquina e l'idrossicloroquina, autorizzati dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e utilizzati nei pazienti per fronteggiare la pandemia da coronavirus SARS-CoV-2 in assenza di un trattamento di comprovata efficacia. Al fine di garantire una corretta presa in carico del paziente SARS-CoV-2 positivo è necessario assicurarsi del suo status G6PD prima di iniziare il trattamento farmacologico con cloroquina o idrossicloroquina, attraverso l'anamnesi o attraverso il test di screening o quantitativo dell'attività G6PD. Occorre, pertanto, porre adeguata attenzione al warning sull'utilizzo di cloroquina e idrossicloroquina in presenza di enzimopenia G6PD.

Istituto Superiore di Sanità

Interim guidance for the appropriate support of people with enzimopenia G6PD (favism) in the current SARS-CoV-2 emergency scenario. Version April 14, 2020.

ISS COVID-19 Rare Diseases Working Group
2020, 9 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 14/2020 (in Italian)

This report provides interim indications for appropriate support to people with deficiency of G6PD enzyme (favism) in the current SARS-CoV-2 emergency scenario. The G6PD deficiency is an endemic condition in our Country and people with this deficit are almost always asymptomatic, however some factors inducing oxidative stress on red blood cells can trigger hemolytic crises. The onset and intensity of the hemolytic crisis depends on the dose of the triggering agent. These agents include drugs such as chloroquine and hydroxychloroquine, authorized by AIFA (Italian Medicines Agency) and used in patients to deal with the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic in the absence of proven effective treatment. In order to ensure correct management of the SARS-CoV-2 patient, it is necessary to characterize his G6PD status before starting the pharmacological treatment with chloroquine or hydroxychloroquine, through the medical history or by the screening or quantitative test of G6PD activity. Therefore, it is necessary to give adequate attention to the warning on the use of chloroquine and hydroxychloroquine in the presence of the enzyme G6PD deficiency.

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



Indice

Introduzione	1
Quadri clinici	2
Ittero neonatale grave e/o protratto	2
Anemia emolitica acuta	2
Anemia emolitica cronica non sferocitica.....	2
Manifestazioni cliniche	3
Diagnostica	4
Infezione da SARS-CoV-2 ed enzimopatia G6PD	5
Enzimopatia G6PD e farmaci per SARS-CoV-2	6
Raccomandazioni	8
Bibliografia	9

Introduzione

La G6PD (glucoso-6-fosfato-deidrogenasi) è un enzima espresso ubiquitariamente in tutte le cellule (*housekeeping gene*). Tuttavia, la sua carenza ha potenziali conseguenze patologiche quasi esclusivamente nei globuli rossi (1, 2).

Il deficit di G6PD, o carenza di G6PD (qui chiamata d'ora in poi enzimopenia G6PD) è l'enzimopatia eritrocitaria di gran lunga più frequente nella specie umana. Si è stimato che almeno 500 milioni di persone hanno un gene mutante che comporta un difetto dell'attività dell'enzima G6PD. L'enzimopenia G6PD è ampiamente distribuita a livello globale ed è particolarmente frequente in Africa, in Medio Oriente, in Asia e nell'area del Mediterraneo.

Le varianti enzimatiche della G6PD presentano differenti livelli di attività e questo comporta differenti manifestazioni a livello clinico (3, 4):

- le varianti di Classe I, molto rare, presentano deficit enzimatico severo (10-20% dell'attività normale) e anemia emolitica cronica;
- le varianti di Classe II, come la G6PD Mediterranea molto frequente in Italia, presentano deficit ancora più severo (<10%) e rischio di episodi di anemia emolitica acuta,
- le varianti di Classe III, come la G6PD Seattle molto frequente in Italia e la G6PD A- nelle popolazioni di origine africana, con un deficit da severo a moderato (10-60%) e rari casi di anemia emolitica acuta.

In Italia l'enzimopenia G6PD viene spesso chiamata impropriamente *favismo*, poiché la crisi emolitica da ingestione di fave è la manifestazione clinica più nota.

**Le persone con enzimopenia G6PD sono quasi sempre asintomatiche.
L'emolisi è determinata – salvo rarissime eccezioni – da un fattore scatenante (3,4).**

I fattori scatenanti sono:

- ingestione di fave;
- assunzione di farmaci con azione ossidante intracellulare;
- esposizione a sostanze con azione ossidante intracellulare;
- infezioni batteriche e virali (medio-gravi).

I fattori scatenanti elencati, sebbene apparentemente eterogenei, hanno in comune l'azione ossidativa sui globuli rossi.

L'insorgenza e l'intensità della crisi emolitica dipende dalla dose dell'agente scatenante, pertanto non avviene obbligatoriamente dopo qualunque esposizione ad uno dei fattori elencati.

L'assenza di precedenti crisi emolitiche in un soggetto G6PD carente NON determina una riduzione del rischio, in quanto una crisi può insorgere successivamente, anche in età avanzata.

Quadri clinici

La maggioranza dei soggetti con enzimopenia G6PD sono asintomatici per tutta la vita: in altre parole, la carenza di G6PD consente una qualità e una aspettativa di vita perfettamente normali, e si può non sapere di essere portatori di questa enzimopenia se non ci sono stati segni clinici evidenti.

Manifestazioni cliniche spontanee si hanno solo nel periodo neonatale; successivamente, crisi emolitiche acute possono essere scatenate dalla ingestione di fave, da infezioni, o dalla assunzione di alcuni farmaci (3, 4).

Ittero neonatale grave e/o protratto

Critico è il periodo neonatale in quanto il deficit di G6PD può causare nel neonato un ittero persistente che, se non trattato, può causare danni importanti e ritardo mentale.

Anemia emolitica acuta

La crisi emolitica acuta può essere causata dalla ingestione di fave (da cui *favismo*), dall'assunzione di alcuni tipi di farmaci [3-6], da episodi infettivi, sia batterici sia virali e da cheto-acidosi diabetica. Le crisi emolitiche acute particolarmente gravi e rapide possono causare insufficienza renale acuta (molto rara nel bambino).

Anemia emolitica cronica non sferocitica

Conosciuta con l'acronimo CNSHA (dall'inglese *Chronic Nonspherocytic Hemolytic Anemia*) è una forma rara di enzimopenia G6PD (quasi esclusivamente nei maschi) dovuta ad una variante di Classe I.

Manifestazioni cliniche

Dovunque le fave sono un cibo comune, la manifestazione più frequente della enzimopenia G6PD è la crisi emolitica scatenata dalla ingestione di fave, detta *favismo*. L'inalazione del polline delle fave in fiore non causa favismo, pertanto, non è basato su alcuna evidenza scientifica il divieto di coltivare fave nelle vicinanze di centri abitati o nei pressi del domicilio di soggetti G6PD carenti (3, 7).

Come già accennato, la crisi emolitica da fave o da farmaci è fortemente dose-dipendente, pertanto, non avviene obbligatoriamente dopo una qualunque ingestione. D'altro canto, non aver mai avuto crisi emolitiche non determina una riduzione del rischio: una crisi emolitica può aver luogo a qualunque età (3).

Le crisi emolitiche si manifestano dopo alcuni giorni (da 2 a 7 gg) dall'esposizione all'agente scatenante e la gravità delle manifestazioni cliniche è molto variabile, e dipende sia da caratteristiche individuali (tipo di variante, presenza di altre malattie, fattori scatenanti quali infezioni) che del farmaco (potere ossidante, dose, durata dell'esposizione). Nel caso di varianti di classe III, come la A-, l'emolisi indotta da farmaci è generalmente autolimitante, mentre in presenza di varianti enzimatiche di classe II, come la G6PD Mediterranea, l'emolisi continua senza effetto compensatorio (4).

I soggetti maschi emizigoti e le femmine omozigoti per le varianti G6PD di classe II presentano valori di attività estremamente bassi, e sono altamente suscettibili ai farmaci ossidanti, e ad altri fattori. Le femmine eterozigoti invece possono avere attività G6PD che variano da valori molto bassi, confrontabili a quelli dei maschi emizigoti, fino a valori normali. Pertanto si potrà verificare una crisi emolitica in relazione al livello di deficit della attività G6PD (4).

Diagnostica

La diagnosi di deficit di G6PD viene effettuata mediante test qualitativi (test di screening) e test quantitativi e viene effettuata su campioni di sangue prelevato con anticoagulante (8).

I test di screening (come lo spot test a fluorescenza che richiede solo una goccia di sangue deposta su carta da filtro), vengono generalmente utilizzati per individuare i soggetti con un deficit di G6PD nei programmi di screening neonatale o di popolazioni a rischio in cui la frequenza del difetto enzimatico è alta (ad esempio in Sardegna). In caso di test di screening positivo, la positività deve essere confermata mediante un test quantitativo che misura l'attività della G6PD.

Il test quantitativo per la G6PD permette di individuare un eventuale deficit di G6PD e determinarne la sua gravità.

Il test permette di diagnosticare il deficit nei maschi emizigoti, e nelle femmine omozigoti con una doppia mutazione, che presentano valori di attività G6PD inferiore al 30% del normale. Nelle femmine eterozigoti i livelli di attività sono intermedi e molto variabili, e in alcuni casi la diagnosi non è possibile senza uno studio familiare e l'analisi genetica.

In sintesi, se un paziente di sesso maschile ha livelli normali di attività della G6PD, non ha nessun deficit di G6PD, mentre se un paziente di sesso femminile ha livelli normali di attività della G6PD non si può escludere che sia una portatrice eterozigote.

La misura dell'attività della G6PD viene soprattutto eseguita su pazienti che hanno avuto sintomi di anemia (come affaticamento, pallore, una rapida frequenza cardiaca) e/o ittero. Se l'analisi viene effettuata in questo periodo, dovrebbe essere ripetuta successivamente per confermare i livelli di attività della G6PD.

La misura dell'attività della G6PD può essere prescritta per bambini che presentano un ittero persistente e ai quali non è stata identificata un'altra causa. Può anche essere richiesta per pazienti di ogni età che hanno avuto uno o più episodi di anemia emolitica, specialmente in coincidenza con infezioni virali o batteriche o che sono stati esposti ad agenti che possono scatenare la crisi emolitica (come le fave, naftalina, farmaci) nelle 24-48 ore precedenti.

Infezione da SARS-CoV-2 ed enzimopatia G6PD

La malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata chiamata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) COVID-19 ed è dovuta all'infezione di un nuovo ceppo di coronavirus a cui l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), ha assegnato il nome definitivo: **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)** ovvero sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

I sintomi più comuni di un'infezione da coronavirus nell'uomo includono febbre, tosse e difficoltà respiratorie. Alcuni pazienti possono presentare indolenzimento e dolori muscolari, congestione nasale, mal di gola, anosmia e diarrea. Questi sintomi sono generalmente lievi e iniziano gradualmente. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte.

Le persone anziane e quelle con malattie pre-esistenti, quali ipertensione, malattie cardiache o diabete e i pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita o in trattamento con farmaci immunosoppressori, trapiantati) hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia.

Secondo i dati attualmente disponibili, le persone sintomatiche sono la causa più frequente di diffusione del virus. L'OMS considera non frequente l'infezione da nuovo coronavirus prima che sviluppino sintomi.

Il periodo di incubazione varia tra 2 e 12 giorni; 14 giorni rappresentano il limite massimo di precauzione.

Non sono noti ad oggi dati che indichino che ci sia una particolare suscettibilità dei soggetti portatori di deficit di G6PD all'infezione da SARS-CoV-2.

Non ci sono ad oggi farmaci specifici per il trattamento di questa malattia, e i pazienti con infezione SARS-CoV-2 vengono trattati con diversi farmaci esistenti e già utilizzati per altre infezioni virali.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), insieme alla sua Commissione Tecnico Scientifica, è costantemente impegnata nella gestione dell'emergenza COVID-19 per quanto riguarda i farmaci utilizzati dai pazienti in questa pandemia. Alcuni di questi medicinali sono disponibili esclusivamente all'interno di sperimentazioni cliniche mentre altri, che sono disponibili sul mercato con altre indicazioni terapeutiche, sono stati messi a disposizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con specifici provvedimenti.

Enzimopatia G6PD e farmaci per SARS-CoV-2

L'AIFA ha autorizzato l'uso *off-label* di alcuni farmaci a carico dell'SSN in deroga alla Legge 648/1996 come l'associazione lopinavir/ritonavir (e in subordine darunavir in combinazione con cobicistat o ritonavir) e cloroquina o idrossicloroquina, per fronteggiare la pandemia da coronavirus SARS-CoV-2 in assenza di un trattamento di comprovata efficacia (9).

La cloroquina, un farmaco impiegato per la prevenzione e il trattamento della malaria, ha dimostrato sia *in vitro* che *in vivo* di possedere attività antivirale verso il virus della SARS e dell'influenza aviaria ed è stata così raccomandata alla dose di 500 mg BID per 10 giorni nei pazienti affetti da polmonite associata a SARS-CoV-2. In alternativa, è raccomandato l'uso di idrossicloroquina (oggi autorizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide e il lupus eritematoso) alla dose di 400 mg 2 volte al giorno (BID) (1° giorno) e dal 2° giorno 200 mg BID per 5-7 giorni secondo l'evoluzione della malattia (10,11). Le indicazioni suddette sono state recepite nell'ambito delle procedure relative all'acquisizione dei farmaci per uso *off-label* dell'IRCCS Lazzaro Spallanzani, ivi compreso il Consenso Informato per il paziente (12).

Sia cloroquina che idrossicloroquina possono avere effetti indesiderati gravi, anche in soggetti in assenza di deficit di G6PD (13), soprattutto a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci (3). Non devono essere utilizzati senza prescrizione medica e senza supervisione di un medico e le prescrizioni in caso di COVID-19 devono riferirsi solo in caso di sperimentazioni cliniche o di protocolli concordati a livello nazionale (EMA/170590/2020).

Un uso dunque potenzialmente esteso di questi farmaci a tutti i pazienti sintomatici in un momento in cui le strutture sanitarie si stanno profondamente riorganizzando, necessita di una integrazione delle conoscenze e competenze in ambito biomedico al fine di ottimizzare la presa in carico del paziente (14).

In quest'ottica è necessario richiamare ed estendere a tutti i pazienti e gli operatori sanitari il *warning* relativo all'utilizzo di cloroquina e idrossicloroquina in presenza di alterata attività dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

I soggetti con enzimopenia G6PD presentano una maggiore difficoltà a metabolizzare i radicali liberi di ossigeno (ROS) sviluppando in alcuni casi gravi forme di anemia emolitica. L'emolisi è determinata – salvo rarissime eccezioni – da un fattore scatenante quali l'ingestione di fave e l'assunzione di alcuni farmaci con azione ossidante intracellulare. La cloroquina e idrossicloroquina sono tra questi farmaci che hanno azione ossidante che tuttavia in condizioni normali e in monoterapia non dà emolisi, tuttavia, altri fattori possono contribuire a determinare questo effetto, quali lo stato immunitario del paziente, infezioni batteriche o virali, la dose del farmaco ossidante e/o l'interazione farmacologica tra farmaci (1-4, 6, 15).

Pertanto, per i soggetti portatori del deficit di G6PD l'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta un fattore aggiuntivo di rischio poiché cloroquina e idrossicloroquina attualmente applicate ai pazienti COVID-19 dovrebbero essere evitate nei portatori di deficit grave di G6PD in quanto potrebbero scatenare una crisi emolitica nel paziente.

Considerando quindi che il deficit G6PD è una condizione endemica nel nostro paese, al fine di garantire una corretta presa in carico del paziente SARS-Cov2 positivo è necessario assicurarsi sulla condizione del suo status G6PD prima di iniziare il trattamento farmacologico con cloroquina o idrossicloroquina, attraverso una approfondita anamnesi e, ove ciò non fosse possibile attraverso il test di *screening* o quantitativo dell'attività G6PD, a seconda della situazione. È necessario tener presente che l'assenza di precedenti crisi emolitiche in un soggetto con *deficit* di G6PD non determina una riduzione del rischio, anche in età avanzata.

Qualora invece il trattamento con cloroquina o idrossicloroquina sia già stato iniziato e non sia possibile ottenere un dosaggio dell'enzima in tempi ragionevoli e si osservi un drastico calo dei valori di emoglobina di almeno 1.5-2 g/dL a 3-5 giorni dall'inizio del trattamento, in presenza di urine scure, è necessario considerare la eventuale presenza di un deficit di G6PD e sospendere il trattamento.

Per quanto sopra detto e prima della prescrizione si richiama inoltre l'operatore sanitario alla nota informativa di sicurezza introdotta da AIFA per l'uso appropriato di cloroquina e idrossicloroquina nei pazienti affetti da COVID-19 con particolare richiamo ad una precauzione di impiego nel paziente fabico (Comunicazione AIFA del 31.03.2020)(16).

In relazione a tutti i medicinali utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19 (sia essi resi disponibili con uso *off-label* a carico del SSN o utilizzabili esclusivamente all'interno di sperimentazioni cliniche), la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA (CTS) ha reso pubbliche le schede dei farmaci contenenti espliciti indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso controllato e sicuro nell'ambito dell'emergenza in corso, fornendo ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente (9).

Di seguito si riportano i link ai suddetti farmaci aggiornato al giorno 8 aprile 2020:

- **Azitromicina**
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b.
- **Lopinavir/ritonavir**
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir_ritonavir_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d
- **Darunavir/cobicistat**
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/darunavir_cobicistat_01.04.2020.pdf/34c4938d-5b25-e39c-abb3-b42e3c874e1b
- **Idrossicloroquina**
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossicloroquina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106

Raccomandazioni

- A)** Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è molto diffuso nel nostro Paese, pertanto al fine di garantire una corretta presa in carico del paziente SARS-CoV-2 positivo è necessario assicurarsi sulla condizione del suo status G6PD prima di iniziare il trattamento farmacologico con cloroquina o idrossicloroquina:
1. fare una attenta anamnesi per la presenza dell'enzimopenia G6PD;
 2. fare un test di screening (solo nei pazienti maschi) o quantitativo dell'attività G6PD.
- B)** L'assenza di precedenti crisi emolitiche in un soggetto con deficit di G6PD non determina una riduzione del rischio, anche in età avanzata.
- C)** Nei soggetti portatori di deficit grave di G6PD e con infezione da SARS-CoV-2 i trattamenti farmacologici con cloroquina o idrossicloroquina dovrebbero essere evitati in quanto potrebbero scatenare una crisi emolitica severa.
- D)** È necessario richiamare ed estendere a tutti i pazienti e gli operatori sanitari il *warning* relativo all'utilizzo di cloroquina e idrossicloroquina in presenza di alterata attività dell'enzima G6PD.

Bibliografia

1. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med* 2018;378:60-71.
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64–74.
3. Barella S., De Franceschi L, Graziadei G, Iolascon A, Rigano P, Sorrentino F, Forni GL. *Enzimopenia G6PD* Roma: Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE); 2018. Disponibile all'indirizzo: http://site-italia.org/file/collana_scientifica/g6pd/download.php?file=G6PD.pdf.
4. Maffi D, Caforio MP, Pasquino MT, Caprari P. *Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e farmaci*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/47).
5. Elenco dei principi attivi da evitare in caso di carenza di Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD), elaborato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sulla base di quanto predisposto dall'Agenzia dei Farmaci Francese (aggiornato al febbraio 2008) e del Rapporto ISTISAN 99/19 dell'Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_dei_farmaci_G6PD.pdf.
6. ANSM. *Medicaments et deficit en glucose-6-phosphate deshydrogenase (G6PD): Classement des medicaments par substance active*. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2014.
7. Ministero della Salute, Dipartimento della Sanità pubblica veterinaria, della sicurezza alimentare e degli organi collegiali per la tutela della salute, Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare. *Parere N. 9 del 19/11/2012 Problematiche relative al favismo* http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1906_allegato.pdf
8. Roper D, Layton M, Rees D, Lambert C, Vulliamy T, De la Salle B, D'Souza C. British Society of Haematology. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2020 (28 January 2020) <https://doi.org/10.1111/bjh.16366>.
9. AIFA. *Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19*. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/fr/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>.
10. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *ZhonghuaJie He HeHuXi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0): E019.
11. AIFA. Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Disponibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106.
12. Indicazioni per le procedure relative all'acquisizione dei farmaci per uso *off-label* opinavir/ritonavir e cloroquina, e per uso compassionevole di remdesivir. Roma: IRCCS Lazzaro Spallanzani. Disponibile all'indirizzo: <https://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/04/4-COVID-19-Allegato-1-13-marzo-2020.pdf>.
13. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care & Research* 2018; 70:481.
14. De Franceschi L, Costa E, Dima F, Morandi M, Olivieri O. Acute hemolysis by hydroxychloroquine was observed in G6PD deficient patient with severe COVID-19 related lung injury. *Eur J Intern Med* (in press).
15. Expert Opinion Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie SITE (sito http://site-italia.org/2020/covid-19_idrossiclorochina-g6pd.php).
16. Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 - Informazioni di sicurezza. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-aifa-sull-utilizzo-di-cloroquina-e-idrossiclorochina-nella-terapia-dei-pazienti-affetti-da-covid-19-informazioni-di-sicurezza>.

Rapporti ISS COVID-19

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 7 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2 Rev./2020)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti.
Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 31 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3 Rev./2020)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie. Versione del 16 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19.
Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19.
Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. Versione del 29 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 30 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 3 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).

10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2
Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica
Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M.
Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19.
Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).