
Favismo e farmaci

Il deficit dell'enzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD), più conosciuto come favismo, è il difetto enzimatico ereditario più comune che colpisce gli eritrociti. Ne sono affetti prevalentemente gli uomini, essendo trasmesso geneticamente attraverso il cromosoma X, mentre le donne sono solitamente portatrici sane del gene anomalo, oppure si ammalano di forme più lievi. Ne sono affette più di 420 milioni di persone nel mondo; in particolare si registra un'elevata frequenza in Africa, nell'Asia meridionale, in Medio Oriente e nel bacino del Mediterraneo (ad esempio Grecia e Sardegna, dove in alcune zone raggiunge una frequenza del 30%). La carenza dell'enzima G6PD costituisce un fattore protettivo per la malaria, in particolare quella causata dal *Plasmodium falciparum*, la forma più pericolosa. Per questo motivo nelle zone endemiche della malaria si ha la concentrazione più elevata d'individui con questa ereditarietà, considerata un vantaggio evolutivo.

L'enzima G6PD svolge un importante ruolo nei processi ossido-riduttivi che si svolgono negli eritrociti. Se il soggetto che ne è carente viene a contatto con dei fattori scatenanti (*trigger*), si può manifestare un'improvvisa distruzione degli eritrociti (emolisi). Tali *trigger* possono essere infezioni, particolari alimenti, fitoterapici o farmaci. La crisi emolitica acuta si manifesta clinicamente entro 12-48 ore dall'esposizione del soggetto alla sostanza scatenante, sotto forma di rapida anemia con sintomi quali pallore, ittero (aumento della bilirubina non coniugata nel sangue), cefalea, astenia, dolori lombari e addominali, nausea, febbre, respiro difficoltoso e frequente, tachicardia e colorazione scura delle urine. La gravità dei sintomi varia in base all'entità del deficit enzimatico e alla quantità di globuli rossi danneggiati: nei casi più gravi, in cui viene distrutta circa la metà dei globuli rossi, l'unica terapia è un'immediata trasfusione di sangue, mentre nelle forme meno gravi i sintomi regrediscono spontaneamente nell'arco di poche settimane dopo la rimozione del *trigger*. Oltre all'anemia emolitica acuta vi sono altri due possibili quadri clinici causati dalla carenza di G6PD: l'anemia cronica e l'ittero neonatale, che può portare anche a complicazioni neurologiche se non trattato in tempo.

L'enzima G6PD è presente in tutte le cellule dell'organismo e svolge un importante ruolo nei processi di ossido-riduzione catalizzando la formazione del coenzima NADPH, principale donatore d'idrogeno nelle reazioni di biosintesi nonché necessario per la formazione del glutathione (GSH). Il GSH ha un ruolo fondamentale nella distruzione degli agenti reattivi ossidanti (ROS), come l'acqua ossigenata (H_2O_2) e i radicali derivanti da farmaci, sostanze altamente tossiche per le membrane cellulari. Una mancanza del coenzima NADPH e del GSH conduce pertanto a un accumulo dei ROS nell'organismo e di conseguenza a uno stato di stress ossidativo al quale sono particolarmente soggette le membrane cellulari.

Una carenza dell'enzima G6PD impoverisce pertanto la cellula del coenzima NADPH portando ad un accumulo dei ROS. Se a questo stress ossidativo si aggiunge la presenza di fattori scatenanti come le infezioni, i farmaci o gli alimenti che possono accrescere ulteriormente il livello di ROS nell'eritrocita, si può giungere alla distruzione delle membrane cellulari. La lisi degli eritrociti provoca come manifestazione clinica un'anemia emolitica.

A differenza delle altre cellule del corpo, nei globuli rossi l'unica via metabolica per produrre NADPH è tramite l'enzima G6PD: è per questo motivo che un deficit di G6PD si esprime essenzialmente a livello eritrocitario mentre non affligge altre cellule, nelle quali sussistono altre vie compensatorie alla sintesi di NADPH.

Farmaci e favismo

Dato che il deficit di G6PD è un difetto congenito, non esiste una cura. Generalmente, tranne nelle rare forme di anemia emolitica cronica, i pazienti affetti da favismo conducono una vita normale e senza alcun disturbo purché prestino attenzione alla propria alimentazione ed evitino l'assunzione di determinati farmaci che potrebbero scatenare una crisi emolitica acuta. La prevenzione e la conoscenza sono quindi di fondamentale importanza: le persone affette da favismo, ma soprattutto i loro medici curanti e farmacisti, devono sapere quali farmaci vanno evitati e a quali prestare particolare attenzione (per es. al dosaggio). In letteratura e in siti internet specifici si trovano numerose liste di medicinali da evitare in caso di favismo. I dati possono essere discordanti poiché spesso le informazioni disponibili derivano dall'esperienza e non da studi clinici specifici. A tutt'oggi non esistono ancora dei metodi validati per testare il potenziale emolitico di una particolare sostanza su persone affette da favismo.

Per facilitare la consultazione dei dati, abbiamo elaborato una lista riassuntiva di medicinali da evitare o a cui prestare attenzione in caso di deficit di G6PD (vedi tabella 1). Nella prima colonna sono riportati in ordine alfabetico i principi attivi presenti sul mercato svizzero e nell'ultima colonna sono stati inseriti alcuni esempi dei corrispondenti nomi commerciali.

Le informazioni supplementari sono suddivise in tre categorie:

1. **Controindicato**: medicinali da evitare in caso di favismo, poiché possono provocare una crisi emolitica severa.
2. **Non raccomandato**: medicinali appartenenti ad una classe farmacologica a rischio oppure nei quali sono stati osservati casi di emolisi acuta (rischio potenziale) dopo assunzione. In questi casi la prescrizione del farmaco andrebbe evitata e sarebbe raccomandato il ricorso ad una sostanza alternativa. In assenza di altre possibilità, la decisione deve tenere conto del rapporto rischio/beneficio. Se la prescrizione del farmaco fosse indispensabile, la comparsa di un'eventuale emolisi deve essere prontamente diagnosticata: occorre pertanto istruire il paziente sui possibili sintomi e sull'importanza di rivolgersi prontamente al medico qualora essi dovessero manifestarsi.
3. **Rischio minore**: uso possibile, se il medicamento è somministrato rispettando il dosaggio massimo giornaliero raccomandato.

N.B: Si ricorda che la tabella non è esaustiva: se un principio attivo non figura nella lista, è opportuno consultare la letteratura specifica prima di procedere alla prescrizione o all'assunzione (vedi tabella 2); alternativamente ci si può rivolgere al Centro Regionale di Farmacovigilanza per una consulenza specifica (tel. 091/811.67.50 oppure farmacovigilanza@bluewin.ch).

Principio attivo	Controindicato	Non raccomandato	Rischio minore	Esempi di farmaci in commercio
Acetazolamide	X			Diamox®, Glaupace®
Acido acetilsalicilico Calcio carbasalato			X	Aspirin® , Aspirin Cardio® e altri
Acido ascorbico (Vitamina C)			X (se >1g al giorno)	
Antazolina			X	Spersallerg®
Blu di metilene	X			
Bupivacaina			X	Bupivacain Sintetica, Carbostesin®
Celecoxib		X		Celebrex®
Chinina*		X		
Ciprofloxacina		X		Ciproxin® e generici
Ciprofloxacina topica			X	Ciproxin® HC e generici
Cloramfenicolo topico			X	Spersadex®
Cloroquina		X		Nivaquine®
Colchicina*			X	
Dapsone*	X			
Dietilammina			X	Reparil® N Gel
Dimegluminio gadopentetato			X	Magnevist®

Dimenidrinato*			X	Rhin-X®, Trawell®
Difenidramina*			X	Benocten®, Somnium®
Dopamina			X	Dopamin Sintetica
Doxorubicina			X	Adriblastin®, Caelyx®
Fenazone			X	Otalgan®, Otipax®
Fenitoina			X	Phenhydant®, Phenytoin-Gerot®
Fitomenadione (Vitamina K)			X	Konaktion®
Furosemide		X		Lasix®, Lasilacton®
Glibenclamide		X		Daonil®, Glucovance®
Glibornuride		X		Glutril®
Gliclazide		X		Diamicron®
Glimepiride		X		Amaryl® e generici
Ibuprofen			X	Algifor®, Brufen® e generici
Idrossicloroquina		X		Plaquenil®
Isoniazide			X	Rifater®, Rimstar®
Lamotrigina		X		Lamictal®, Lamotrin-Mepha®
Levodopa			X	Stalevo®, Sinemet®
Levofloxacin		X		Tavanic® e generici
Lisinopril			X	Zestril® e generici
Mefloquina		X		Lariam® e generici
Mesalazina		X		Asacol®, Salofalk®
Metamizolo		X		Minalgin®, Novalgin®
Metformina		X		Glucophage® e generici
Mirtazapina			X	Remeron® e generici
Moxifloxacin		X		Avalox®
Nimesulide		X		Aulin®, Nisulid®
Nitrofurantoina	X			Furadantin®, Uvamin®
Nitroglicerina			X	Nitroderm®, Perlinganit®
Nitroprussiato*			X	Nitriate®, Nipruss®
Norfloxacin (esclusa la via oftalmica)		X		Noroxin®, Noroflocin-Mepha®
Ofloxacin (esclusa la via oftalmica)		X		Floxal®, Tarivid®
Paracetamolo (Acetaminofene)			X (se dosaggio >4g al giorno)	Dafalgan®, Panadol® e altri
Pirimetamina			X	Daraprim®
Prilocaina		X		Xylonest®, Emla®
Primaquina*	X			Primaquine®
Probenecide			X	Santuril®
Proguanile			X	Malarone®
Rasburicase	X			Fasturtec®
Succimerum			X	Succinaptal® (antidoto)
Sulfacetamide		X		Blephamide®
Sulfadiazina topico			X	Flammazine®, Ialugen Plus®
Sulfadiazina*		X		
Sulfametoxazolo	X			Bactrim®, Cotrim®
Sulfasalazina	X			Salazopyrin®
Sultiam		X		Ospolot®
Tamsulosina		X		Duodart®, Pradif® T
Trimetoprima		X		Bactrim®, Cotrim®

Tabella 1: **principi attivi e farmaci e favismo**

Grassetto: farmaci OTC; con l'asterisco*: principi attivi esteri (non registrati in CH ma utilizzati per es. in ambito ospedaliero)

È comunque opportuno ricordare che i pareri in letteratura non sono sempre univoci: per esempio uno studio *evidence-based* incrociato effettuato sulla letteratura medica (Medline, Pubmed, Cochrane database, libri di testo di medicina interna, pediatria, ematologia e farmacologia) sostiene che molti farmaci sono stati erroneamente classificati come pericolosi per le persone affette da favismo, basandosi su dati non validati. Secondo questi autori sarebbero solo sette i farmaci veramente controindicati in caso di favismo, ovvero dapsone, blu di metilene, nitrofurantoina, fenazopiridina, primaquina, rasburicase e blu di toluidina.

Secondo lo studio citato anche diversi tipi di antibiotici sono stati impropriamente definiti in letteratura come non raccomandati in seguito all'osservazione di casi di emolisi manifestatasi durante il

trattamento: l'eziologia dell'emolisi era però attribuibile alle infezioni, contro cui erano impiegati gli antibiotici incriminati (es. E. coli, carie dentali, salmonella, virus dell'epatite, streptococchi beta-emolitici, ecc.) piuttosto che al farmaco stesso. Il meccanismo d'azione non è ancora noto: gli autori suppongono che gli agenti ossidanti prodotti dai macrofagi in seguito all'infezione potrebbero giocare un ruolo determinante nella crisi emolitica.

Tabella 2: **siti Internet**

Drugs to Avoid List	http://g6pddeficiency.org
Partial list of medicines and other substances to be unsafe or safe in individuals with G6PD deficiency	http://www.uptodate.com
Associazione italiana favismo	http://www.g6pd.org
French association of persons suffering from G6PD genetic deficiency	http://www.vigifavisme.com
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität	http://g6pd.de

Conclusione:

Secondo il detto popolare "prevenire è meglio che curare" occorre tener presenti le seguenti regole:

1. Individui di origine africana, dell'asia meridionale, del medio-oriente e del sud-Europa dovrebbero sottoporsi ad uno screening per determinare un'eventuale carenza dell'enzima G6PD.
2. Evitare il contatto con possibili fattori scatenanti che potrebbero causare una crisi emolitica, come alimenti (fave, alcuni legumi, soja, acqua tonica), particolari prodotti di origine vegetale (Henna, mentolo, naftalina, diverse erbe cinesi) e specifici farmaci.
3. Il medico deve saper riconoscere i sintomi e segni di un'eventuale crisi emolitica acuta come nausea, stanchezza, cefalea, fatica, febbre, ittero ed urine scure. La diagnosi va poi confermata con esami di laboratorio appropriati.
4. In caso di crisi emolitica acuta il paziente deve essere monitorato attentamente per valutare l'indicazione di una trasfusione di sangue.
5. Il paziente deve essere adeguatamente informato sulla sua malattia, conoscere i fattori scatenanti e i sintomi di una crisi emolitica acuta e sapere come reagire adeguatamente.
6. In caso di dubbio, prima della prescrizione e/o somministrazione di un nuovo farmaco a un paziente affetto da favismo consultare sempre la letteratura scientifica.

Bibliografia a richiesta (farmacovigilanza@bluewin.ch)