

## **COS'È QUESTO ELENCO?**

Questo è un elenco di medicinali (farmaci) che devono essere evitati o usati con cautela nelle persone affette da una malattia mitocondriale primaria. Possono riferirsi a questo elenco anche i pazienti che sospettano di avere una malattia mitocondriale primaria, ma per i quali la diagnosi non è stata ancora confermata dai medici. L'elenco è stato compilato da un gruppo di esperti in malattie mitocondriali (medici, farmacisti e scienziati), dopo attento studio e consultazione.

## **CHE COS'È UNA MALATTIA MITOCONDRIALE PRIMARIA?**

La malattia mitocondriale primaria è un disturbo genetico che influenza la funzione dei mitocondri. I mitocondri sono minuscole centrali elettriche presenti all'interno delle nostre cellule e sono responsabili della produzione dell'energia che alimenta tutto ciò che accade all'interno dei nostri corpi.

## **COME AVVIENE LA DIAGNOSI DELLE MALATTIE MITOCONDRIALI PRIMARIE?**

La malattia mitocondriale primaria viene diagnosticata dai medici dopo una serie di test che possono includere esami del sangue e delle urine, scansione del cervello (MRI), biopsia muscolare e, soprattutto, test genetici. Non è sempre possibile identificare la causa genetica in ogni individuo affetto e in questi casi può essere fatta una diagnosi clinica di "probabile malattia mitocondriale".

## **COME VIENE TRATTATA LA MALATTIA MITOCONDRIALE PRIMARIA?**

Attualmente, non ci sono cure per la maggior parte delle malattie mitocondriali. Tuttavia, i trattamenti e le medicine di supporto sono estremamente importanti. Questi includono medicinali per il trattamento di convulsioni (anticonvulsivanti), antibiotici per il trattamento di infezioni batteriche, medicinali per la gestione del dolore, controllo delle febbri, trattamento del diabete e delle malattie cardiache e per la somministrazione sicura dell'anestesia generale quando è necessaria un'operazione.

## **PERCHÉ È STATO NECESSARIO AGGIORNARE L'ELENCO DEI FARMACI DA EVITARE?**

Abbiamo visto che l'elenco esistente di medicinali ritenuti inadatti (controindicati) nei pazienti con malattia mitocondriale era molto lungo e conteneva farmaci che ritenevamo sicuri nel trattamento di pazienti con malattia mitocondriale. Pertanto, abbiamo pensato che fosse importante che ciascun medicinale nell'elenco fosse rivisto e aggiornato con le ultime evidenze cliniche e scientifiche.

## **QUAL È IL PROCESSO CON CUI L'ELENCO È STATO RIVEDUTO E AGGIORNATO?**

Il nostro gruppo era composto da sedici medici, farmacisti e scienziati e a ciascuno di essi è stato assegnato un gruppo di farmaci da valutare. Questi esperti hanno quindi trascorso 2 mesi alla ricerca delle prove per stabilire se ciascuno dei farmaci loro assegnati fosse dannoso per i pazienti affetti da malattie mitocondriali. Il gruppo si è quindi riunito per un incontro di due giorni per discutere le evidenze di più di 50 farmaci e decidere se potevano essere tranquillamente utilizzati nella malattia mitocondriale. Questo processo di valutazione delle prove è noto come metodo Delphi ed è ampiamente accettato come valido metodo scientifico.

## **QUALI SONO LE CONCLUSIONI DEL WORKSHOP?**

Dopo un'attenta revisione delle prove, abbiamo concluso che la maggior parte dei farmaci nell'elenco precedente potrebbe essere utilizzato in modo sicuro nelle persone affette da malattia mitocondriale primaria. I farmaci studiati e considerati sicuri da usare sono elencati nella TABELLA 1. I farmaci considerati pericolosi o da usare con cautela sono elencati nella TABELLA 2. L'acido valproico (un farmaco antiepilettico noto anche come valproato di sodio o Epilim) non deve essere somministrato a pazienti con mutazioni in un gene chiamato POLG e non utilizzato in alcun paziente che potrebbe avere una malattia mitocondriale primaria fino a quando non viene esclusa la mutazione POLG. La tabella 2 elenca anche i farmaci che richiedono un'attenta valutazione e situazioni in cui i medici potrebbero voler cambiare il modo in cui questi farmaci vengono utilizzati o prescritti per i pazienti affetti da particolari tipi di malattia mitocondriale.

## **PERCHÉ QUESTO ELENCO NON È LO STESSO DI ALTRI ELENCHI DI MEDICINALI DA EVITARE NELLE MALATTIE MITOCONDRIALI?**

Questa è una NUOVA VERSIONE AGGIORNATA per sostituire tutti i precedenti elenchi di medicinali da evitare nella malattia mitocondriale primaria, sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e cliniche.

## **COSA DEVO FARE CON L'ELENCO?**

È molto importante consultare il proprio medico ogni volta che non ci si sente bene. Tuttavia, si potrebbe condividere l'"Elenco dei medicinali considerati sicuri da usare" e l'"Elenco con punti di attenzione" con il/i proprio/i dottore/i e discutere con loro che cosa questo significhi per il proprio particolare tipo di malattia mitocondriale.

È importante ricordare che possono verificarsi effetti collaterali con qualsiasi medicinale in qualsiasi paziente. Ciò può interessare chiunque prenda il medicinale e potrebbe non essere correlato alla malattia mitocondriale. È quindi essenziale chiedere consiglio al proprio medico e leggere le informazioni fornite con il medicinale.

Traduzione italiana del documento IMP <https://www.mitopatients.org/mitodisease/list-of-medicines> a cura del Prof. Michelangelo Mancuso (Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana).

REFERENZE (pubblicazione scientifica): <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jimd.12196>

**Tabella 1. Elenco di farmaci studiati e considerati sicuri da usare**

<b>Categoria</b>	<b>Nome generico</b>
<b>ACE inibitori</b>	captopril, perindopril, enalapril, lisinopril
<b>Analgesici – Antipiretici</b>	paracetamolo, salicilati
<b>Anestetici</b>	icaina, bupivacaina, lidocaina, alotano, isoflurano, sevoflurano, barbiturici, fentanil, chetamina, midazolam / benzodiazepina, propofol
<b>Antiarritmici</b>	amiodarone, beta bloccanti
<b>Antibiotici</b>	ceftriaxone, cloramfenicolo, linezolid, chinoloni, tetracicline
<b>Farmaci Antidiabetici</b>	farmaci biguanide (metformina), tiazolidinedione (glitazoni)
<b>Farmaci Antiepilettici</b>	barbiturici, carbamazepina, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, fenitoina, rufinamide, stiripentol, topiramato
<b>Farmaci antipsicotici / neurolettici / antidepressivi</b>	amitriptilina, amoxapina, clorpromazina, clozapina, fluoxetina, flufenazina, aloperidolo, quetiapina, risperidone
<b>Farmaci antiretrovirali</b>	ad es. zidovudina, abacavir

<b>Categoria</b>	<b>Nome generico</b>
<b>Bifosfonati</b>	ad esempio pamidronato, alendronato
<b>Cannabidiolo</b>	
<b>Chemioterapici</b>	ad esempio carboplatino, doxorubicina, ifosfamide
<b>Etanolo</b>	
<b>Farmaci fibrati</b>	clofibrato, ciprofibrato
<b>Immunoterapeutici</b>	interferoni
<b>NSAIDs</b>	ad es. diclofenac, indometacina, naprossene
<b>Statine</b>	ad es. cerivastatina, simvastatina
<b>Steroidi</b>	ad esempio idrocortisone, desamethason, prednisone

**Tabella 2. Punti di attenzione riguardanti la prescrizione di farmaci in pazienti con una malattia mitocondriale**

<b>Specifico farmaco / situazione / gene causa di malattia</b>	<b>Punti di attenzione</b>
Acido valproico (sodio valproato)	Dovrebbe essere usato solo in circostanze eccezionali. Non deve assolutamente essere somministrato a pazienti con mutazioni in un gene chiamato POLG o a pazienti con sintomi sospetti per la malattia di POLG. Non deve essere usato in pazienti con malattie epatiche.
Aminoglicosidi (antibiotici)	In caso di specifiche mutazioni del DNA mitocondriale (12S rRNA) questi antibiotici possono causare perdita dell'udito. In situazioni di emergenza gli aminoglicosidi potrebbero essere utilizzati se i benefici in quel momento sono più importanti. Se è necessario un trattamento a lungo termine, è necessario effettuare uno screening per queste mutazioni e / o passare a un altro regime antibiotico.
Farmaci bloccanti neuromuscolari (usati per l'anestesia)	Nei pazienti con malattie muscolari questi farmaci non dovrebbero preferibilmente essere usati o, se necessario, sotto stretto controllo.
<b><i>Situazione specifica</i></b>	
Anestesia generale e chirurgia	Il tempo di digiuno prima dell'intervento dovrebbe essere il più breve possibile. Durante l'anestesia prolungata, l'assunzione di liquidi e l'assunzione calorica devono essere

---

garantite dall'infusione di glucosio, a meno che il paziente non stia seguendo una dieta chetogenica.

Durata del trattamento

Gli effetti collaterali possono svilupparsi quando il farmaco viene utilizzato per un periodo più lungo. Deve essere valutato per ogni singolo paziente se la necessità di un trattamento a lungo termine possa creare effetti collaterali.

Insufficienza renale

I reni rimuovono alcuni medicinali dal sangue. Se i reni non funzionano correttamente, rimane troppo farmaco nel sangue. Ciò può causare più effetti collaterali. Per medicinali eliminati dal rene, il dosaggio e / o la frequenza di assunzione devono essere monitorati.

Acido lattico alto nel sangue

I pazienti con una malattia mitocondriale possono avere un'acidità del sangue aumentata a causa dell'alto acido lattico. In tal caso, i farmaci che possono rendere il sangue acido non dovrebbero essere utilizzati o, se necessario, utilizzare sotto regolare controllo.