

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. Indicații

Neuropatia Optică Ereditară Leber – pentru pacienții cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne și simptome de boala Leber.

II. Criterii de includere în tratament

Idebenedonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutație punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puțin una dintre cele trei mutații majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariția semnelor clinice de boala, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutații minore, de asemenea la nivelul ADN-ului mitocondrial și nuclear. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiția ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul începerii terapiei):

- a. Apariția nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuității vizuale la nivel central/centrocaecal;
- b. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienți), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8-12 săptămâni de la afectarea primului ochi;
- c. Scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
- d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), în special pe axa roșu-verde;
- e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
- f. Apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic și fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) și axonilor lor.

III. Criterii de excludere

- a. Pacienții la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni.
- b. Pacienții care suferă de alte neuropatii sau afecțiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuității vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutrițională, glaucom.

IV. Metode de diagnostic

- a. Anamneza amănunțită (mutațiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuție paternă; femeile au o șansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutațiile genetice amintite, în timp ce bărbații au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15-35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanșate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoză B, tuberculostatice, stress fizic și emoțional)
- b. Testarea acuității vizuale - scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
- c. Câmpul vizual – scotom central sau centrocaecal;
- d. Examenul fundului de ochi - în fază acută pot apărea tortuozități vasculare și inflamația (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare;

inflamatie, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporal spre inferior-nazala;

- e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore, 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).

V. Tratament

- a. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgX3/zi.
- b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament, Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:
- determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
 - evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
 - confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.
- In situatia in care, dupa primele sase luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.
- c. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii sai.
- d. Reactii adverse: Idebenona are o buna tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.

VI. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

- **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
- **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in momentul initierii tratamentului) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

VII. Criterii de continuare a tratamentului

Se administreaza Idebenona in doza zilnica de 900 mg/zi pana cand se observa un raspuns terapeutic, pentru o perioada de maxim 24 de luni. Se fac evaluari la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul aparitiei raspunsului CRR (recuperare clinica relevanta).

- a. Daca raspunsul nu apare la primele evaluari, se poate continua tratamentul pana la maxim 24 luni cand medicul de specialitate oftalmolog va face o noua evaluare clinica. Daca la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observa nici un raspuns (in termeni de recuperare acuitate vizuala), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai raspunda.
- b. Daca pacientul raspunde (apare raspuns favorabil in termeni de recuperare acuitate vizuala) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul pana la faza de platou (aceleasi valori intre doua evaluari succesive). Pacientul trebuie sa continue tratamentul inca 1an dupa

faza de platou, pentru stabilizare, fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.

VIII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- a. Absența raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la primele evaluari sau pana la maxim 24 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
- b. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie continuat inca 1 an si apoi oprit, dar fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
- c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipienti.

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.”