

PROTOCOL TERAPEUTIC IDEBENONUM (RAXONE)

I. DEFINITIA AFECTIUNII

Neuropatia Optica Ereditara Leber (LHON)

II. INDICATII TERAPEUTICE

Neuropatia Optica Ereditara Leber – pentru pacientii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezinta semne si simptome de boala Leber – idebenonum.

III. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL SPECIFIC

Idebenonum este indicat atunci cand pacientul, la testarea genetica, prezinta o mutatie punctuala la nivelul ADN-ului mitocondrial. In 90% din cazuri sunt incriminate cel putin una dintre cele trei mutatii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina aparitia semnelor clinice de boala, iar in 10% din cazuri pot aparea alte mutatii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe langa faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie sa prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu conditia ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul initierii terapiei):

- a. Aparitia nedureroasa, in general subacuta/acuta a scaderii acuitatii vizuale la nivel central/centrocaecal;
- b. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienti), fie bilateral, afectarea celuiilalt ochi instalandu-se, in general, intr-un interval de 8-12 saptamani de la afectarea primului ochi;
- c. Scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienti);
- d. Alterarea perceptiei culorilor (discromatopsie), in special pe axa rosu-verde;
- e. Lipsa de raspuns la tratamentul cu glucocorticoizi dupa 15-30 zile de tratament;
- f. Aparitia unui pseudoedem la nivelul discului optic si fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) si axonilor lor.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE

- a. Pacientii la care debutul simptomatologiei a avut loc in urma cu mai mult de 60 luni.
- b. Pacientii care sufera de alte neuropatii sau afectiuni oculare degenerative care determina scaderea severa a acuitatii vizuale: nevrita optica, atrofia optica dominanta, neuropatie toxica sau nutritionala, glaucom.

V. METODE DE DIAGNOSTIC

- a. Anamneza amanuntita (mutatiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie materna, fara contributie paterna; femeile au o sansa semnificativ mai mica de a dezvolta forma clinica a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtatoarele uneia dintre mutatiile genetice antementionate, in timp ce barbatii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o forma clinica a bolii, in special in intervalul de varsta 15-35 ani; manifestarile clinice ale bolii Leber pot fi declansate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic si emotional)

- b. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
- c. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
- d. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatie (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamatie, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporala spre inferior-nazala;
- e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladii 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).

VI. TRATAMENT

- a. Doze: Raxone este se administreaza oral, sub forma de comprimate, care contin fiecare cate 150 mg idebenona, doza zilnica fiind de 2 comprimate x 3 ori (doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi). Se recomanda administrarea comprimatelor impreuna cu alimentele, intrucat acestea cresc biodisponibilitatea produsului de 5-7 ori fata de administrarea a jeune.
- b. Mod de administrare: la pacientii la care debutul simptomatologiei este sub 5 ani, se incepe tratamentul cu 900 mg/zi. Raspunsul cel mai precoce se poate observa la minim 3 luni, dar, acesta apare in putine cazuri atat de rapid. La majoritatea pacientilor s-a observat un raspuns terapeutic intre 6 si 15 luni de administrare idebenonum, de aceea, tratamentul este recomandat, in prima faza minim 12 luni. Daca la evaluarea de 12 luni de tratament nu se observa nici un raspuns, terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai prezinte rezultate in termeni de recuperare clinica a acuitatii vizuale. Daca exista un raspuns in aceasta perioada (recuperare minim 5 litere pe ETDRS, in cazul pacientilor cu logMAR>1 sau minim 10 litere pe ETDRS, in cazul pacientilor cu logMAR<1, la inceputul tratamentului) tratamentul trebuie continuat pana la 18 luni, cand medical de specialitate oftalmologie va face o noua evaluare clinica. Daca pacientul s-a stabilizat si se afla intr-o faza de platou de la evaluarea anterioara (in termeni de recuperare a acuitatii vizuale), se opreste tratamentul, dar daca continua sa obtina rezultate in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la aceasta evaluare se continua tratamentul, fara a se depasi insa perioada totala de tratament de 24 luni.
- c. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament, iar apoi o data la 6 luni. Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului visual 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.
- d. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii sai.
- e. Reactii adverse: Raxone 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.

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE.

S-au folosit ca si criterii principale de evaluare a eficientei terapeutice:

- **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).

VIII. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

- a. Absența raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale in primele 12 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 oprit.
- c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipientii.

IX. PRESCRIPTORI. Medici din specialitatea de oftalmologie.