

# Natuurlijk beloop van de ziekte van Niemann-Pick type C in Nederland

Gepubliceerd: 18-05-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het eerste doel van het onderzoek is het verkrijgen van meer klinische kennis over NPC. Dit heeft verschillende redenen: 1) Omdat de klinische presentatie van NPC zo heterogeen is, is uitgebreide klinische kennis van artsen een vereiste om de...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Metabolismestoornissen NEG                          |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34986

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Niemann Pick type C

### Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG

### Synoniemen aandoening

De ziekte van Niemann-Pick type C, NP-C

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Actelion Pharmaceuticals, zie G2

### Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** De ziekte van Niemann-Pick type C, Genetische aspecten, lysosomale

stapelingsziekte, Natuurlijk beloop

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Uitkomst van de studie zal meer kennis zijn over het natuurlijk beloop, de symptomen en de levensverwachting van de ziekte van Niemann Pick type C. Ook zal het meer kennis geven over de relatie tussen genotype en fenotype van NPC.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Niet van toepassing

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

De ziekte van Niemann-Pick type C (NPC) is een zeldzame, autosomaal erfelijke neurodegeneratieve aandoening met een minimale incidentie van 1:150.000 geboorten. Het primaire defect bij NPC ligt in mutaties in de genen NPC1 (bij ongeveer 95% van de NPC patiënten), en NPC2 (bij ongeveer 4% van de patiënten). Bij gezonde individuen, werken deze twee genen effectief samen om een functionerend intracellulair lipiden transport te bewerkstelligen. Bij NPC is echter de intracellulaire transport van ongeësterificeerd cholesterol, glycosphingolipiden en sphingosine gestoord, waardoor er stapeling plaatsvindt van ongeësterificeerd cholesterol, sphingomyeline, bis (monoacylglycero)fosfaat, glycosphingolipiden en sphingosine in de lever en de milt. In het centrale zenuwstelsel vindt er stapeling plaats van glucosylceramide, lactosylceramide en GM2- en GM3-gangliosides.

Doordat deze stapeling structurele schade veroorzaakt aan (neuro) visceraal weefsel, vallen de klinische kenmerken van NPC uiteen in sterk uiteenlopende systemische, psychiatrische en neurologische kenmerken.

Omdat de eerste kenmerken van NPC zo aspecifiek zijn, kan het tijdig ontdekken van de ziekte lastig zijn voor de arts. Hierdoor wordt de diagnose NPC vaak gemist en kunnen patiënten zelfs de verkeerd gediagnosticeerd worden.

Hoewel NPC zich op elke leeftijd kan uiten, zijn kinderen en adolescenten het vaakst aangedaan. Systemische manifestaties zoals foetale hydrops, hepatosplenomegalie, cholestase, en long- en leverfalen presenteren zich vaak

bij jonge kinderen. Psychiatrische aandoeningen als schizofrenie en depressie komen vaker voor bij jong volwassenen. De neurologische symptomen zijn: centrale hypotonie, gehoorverlies, convulsies, cataplexie, verticale supranucleaire blikparese, progressieve ataxie, dystonie, dysfagie en dysarthrie. Hoe eerder deze neurologische symptomen zich voordoen, hoe slechter de prognose van NPC.

De recente toezegging van de Europese Commissie om Miglustat als therapie in te zetten voor NPC, brengt veel voordelen met zich mee voor NPC patiënten. Miglustat zorgt namelijk voor uitstel van de eerste neurologische symptomen en verlengt in preklinische studies de levensverwachting van NPC patiënten.

Er is regelmatige follow-up nodig, waarbij de behandelend arts het ziektebeloop en de respons op behandeling evalueert. Helaas zijn er onvoldoende biochemische manieren om dit te meten.

## **Doel van het onderzoek**

Het eerste doel van het onderzoek is het verkrijgen van meer klinische kennis over NPC. Dit heeft verschillende redenen:

- 1) Omdat de klinische presentatie van NPC zo heterogeen is, is uitgebreide klinische kennis van artsen een vereiste om de diagnose NPC zo vroeg mogelijk te kunnen stellen. Gezien het feit dat patiënten met de ziekte snel achteruit gaan nadat de eerste neurologische symptomen aan het licht zijn gekomen, is het tijdig ontdekken van de ziekte cruciaal voor een betere behandeling en prognose van NPC patiënten.
- 2) Omdat de ziekte een chronisch en invaliderend beloop heeft, draagt klinische kennis bij aan het verbeteren van de zorg en begeleiding die ouder(s) en verzorger(s) geven aan hun kinderen.
- 3) Omdat NPC een erfelijke ziekte is, zijn niet alleen NPC patiënten gebaat bij meer klinische kennis, maar ook familieleden van patiënten.
- 4) Omdat er recente ontwikkelingen zijn in de behandelopties van NPC, kan meer klinische kennis zowel het ziektebeloop verbeteren als de therapietrouw van patiënten.

Het tweede doel van het onderzoek is het verkrijgen van meer informatie over de genetische aspecten van NPC. Dit heeft verschillende redenen:

- 1) Genetische testen kunnen veel informatie verschaffen over mogelijke behandelingen en kan ook prenataal worden ingezet. De huidige diagnostiek voor NPC kost veel tijd en dient te worden uitgevoerd door specialisten in gespecialiseerde laboratoria. Om artsen in staat te stellen sneller een behandeling in te zetten die is gestoeld op informatie over de specifieke genmutatie is er meer informatie nodig over genetische aspecten van de ziekte.
- 2) Er is weinig bekend over de verschillende genotypen in Nederland. Het verzamelen van genetische informatie bij Nederlandse NPC patiënten, draagt bij

aan informatiewinning over de belangrijke relatie tussen genotype en het wel of niet aanslaan van een behandeling met Miglustat.

## Onderzoeksopzet

Bij overleden patiënten zal de behandelend arts om toestemming worden gevraagd om medische dossiers vrij te geven voor het verkrijgen van follow-up gegevens.

Bij levende patiënten zullen ouder(s) of verzorger(s) worden gevraagd zeven vragenlijsten in te vullen:

- 1) Vragenlijst over medische voorgeschiedenis
- 2) Vragenlijst over het gedrag
- 3) Vragenlijst om zelfredzaamheid in kaart te brengen (Vineland)
- 4) Vragenlijst om de functionele beperkingen van patiënten in kaart te brengen. Hiervoor zal de gevalideerde \*NP-C functional disability rating scale\* worden gebruikt.
- 5) Vragenlijst om cognitief functioneren in kaart te brengen (Minimal Mind State Examination).
- 6) Vragenlijst om de functies van de specifieke hersengebieden die zijn aangedaan bij NPC te evalueren ('Frontal Assessment Battery Scale')
- 7) Korte vragenlijst om de specifieke geheugenstoornissen bij NPC in kaart te brengen.

Patiënten zullen eenmaal in een kliniek buiten het ziekenhuis algemeen inwendig en neurologisch onderzoek ondergaan, wat wordt uitgevoerd door een arts.

Hierbij wordt gekeken naar:

- \* Algemene indruk
- \* Huid
- \* Hoofd/Hals
- \* Lymfeklieren
- \* Ogen
- \* KNO-gebied
- \* Hart
- \* Longen
- \* Buik
- \* Bewegingsapparaat
- \* Neurologische en mentale functies

Alle patiënten zullen een maal gefotografeerd en een maal kort gefilmd worden om de uiterlijke kenmerken van NPC vast te leggen.

Met de toestemming van ouder(s) of verzorger(s) zal er genetisch onderzoek worden verricht naar mutaties in de genen NPC1 en NPC2 wanneer eerdere tests niet zijn uitgevoerd of te weinig informatie verschaften. Het materiaal zal worden verkregen middels een vena punctie, waarbij 2-10 ml bloed wordt verzameld van iedere patiënt. De genetische mutatie analyse zal plaatsvinden in

het genetisch laboratorium van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

### **Inschatting van belasting en risico**

Behoudens het risico op hematoomvorming ter plaatse van de venapunctie, zijn er geen risico's verbonden aan dit onderzoek. Het onderzoek is voor de patiënten een geringe belasting. Zij worden slechts een maal poliklinisch gezien en bloed wordt afgenomen indien genetisch onderzoek in het verleden niet te interpreteren was.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
NL

### **Wetenschappelijk**

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

### **Leeftijd**

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)  
65 jaar en ouder

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De patiënt moet een 'filipine kleurings test' hebben ondergaan, waaruit bleek dat er sprake was van een gestoorde intracellulaire cholesterol verwerking en/of heeft vastgestelde mutaties op het gen NPC1 of NPC2.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt of ouder(s) of verzorger(s) van de patiënt is niet bereid deel te nemen aan het onderzoek of er is geen klinische informatie beschikbaar over de patiënt.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2010

Aantal proefpersonen: 45

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL31000.018.10 |