

# 0 chorobie – informacje szczegółowe

Na podstawie: "Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C, Instytut Arcana, Kraków 2012"

› Powrót do strony: "0 chorobie"

## Epidemiologia

Choroba NP-C dotyka tylko niewielki procent pacjentów wśród wszystkich rzadkich chorób lizosomalnych. Z powodu niezmiernej rzadkości choroby bardzo mało informacji dotyczących chorobowości i zapadalności zostało opublikowanych na świecie. Czynniki bezpośrednio związanymi z rzadkością choroby mogącymi prowadzić do niskiego odsetka rozpoznań lub opóźnienia diagnozy NP-C, są m.in.:

- Brak doświadczenia w diagnozowaniu choroby;
- Ograniczona liczba doświadczonych ośrodków specjalistycznych i różne schematy skierowań;
- Niespecyficzne objawy.

Ponadto, należy zaznaczyć, iż częstość występowania NP-C może być zaniżona ze względu na takie czynniki jak: myląca terminologia, niewystarczająca dostępność specyficznych testów biochemicznych lub genetycznych, zróżnicowana patologia i objawy kliniczne.

Częstość występowania NP-C w Europie Zachodniej szacuje się na 0,0008-0,0007% żywych urodzeń.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych nt. diagnozowania i leczenia choroby NP-C (Pafferson 2012) przyjęto, iż zapadalność na NP-C wynosi 1/120,000 żywych urodzeń w świecie, która zazwyczaj jest sporadyczna, chociaż

zidentyfikowano w pewnych obszarach wyższą od średniej zapadalność na NP-C. W ostatnim raporcie przygotowanym przez Orphanet "Orphanet Report Series-May 2012", opisującym dane na temat częstości występowania chorób rzadkich, zapadalność na chorobę Niemann-Picka typu C została oszacowana podobnie: 0,85/100 000 żywych urodzeń.

W okresie od 1965-2003 roku w czeskiej populacji zapadalność na chorobę NP-C wynosiła 0,91/100.000 żywych urodzeń.

Dane dotyczące chorobowości NP-C są także bardzo ograniczone. W Wielkiej Brytanii oszacowano liczbę pacjentów z NP-C na mniej niż 100, bazując na fakcie, że 74 przypadki znane były w The Niemann-Pick Disease Group (Wielka Brytania) w 2008 roku oraz biorąc pod uwagę współczynnik wykrywalności nowych przypadków na poziomie 4 do 5 pacjentów na rok w latach 1990 – 1999. Ostatnio Imrie i wsp. zaprezentowali dane o chorobowości w Wielkiej Brytanii na poziomie 67 w lutym 2008.

## **Śmiertelność**

Wszyscy chorzy z NP-C umierają przedwcześnie, choć tempo progresji choroby i długość życia znacznie różni się między pacjentami. Przeżycie pacjentów z NP-C różni się, a wiek pacjentów w momencie rozpoznania/wystąpienia objawów wydaje się mieć na nie wpływ. W przypadkach zdiagnozowanych w stadium noworodka oraz okresie niemowlęcym, progresja choroby zwykle jest szybka, a zgon może nastąpić przed 5 rokiem życia. W badaniu z Wielkiej Brytanii, Imrie i wsp. informowali, że u pacjentów zdiagnozowanych w późnym dzieciństwie lub wieku młodzieńczym – reprezentujących 60% przypadków NP-C, okres przeżycia był dłuższy, a niektóre osoby przeżyły do trzydziestu lat swojego życia. U pacjentów zdiagnozowanych w wieku dorosłym, co stanowi w przybliżeniu 10% pacjentów na świecie, choroba zwykle postępuje względnie wolno w porównaniu z fenotypami noworodkowymi; jednak oczekiwana długość życia tych pacjentów jest również ograniczona i większość umiera w późnych latach czterdziestych swojego życia. Biorąc pod uwagę całą rozpiętość wieku, można wnioskować, że wielu pacjentów z

NP-C umiera w wieku młodzieńczym, ale część przeżywa do lat dwudziestych, trzydziestych i sporadycznie czterdziestych swojego życia.

Większość chorych umiera między 10 a 25 rokiem życia. W bardzo rzadkich przypadkach, pacjenci mogą przeżyć do szóstej lub nawet siódmej dekady życia, niektórzy z nich nie wykazują zaburzeń neurologicznych w czasie ich diagnozy. Progresja choroby u pacjentów u których objawy neurologiczne pojawiają się we wczesnym dzieciństwie następuje szybciej w porównaniu do pacjentów u których objawy neurologiczne pojawiają się w późniejszym wieku (młodzież, dorośli). Pomijając małą grupę pacjentów, którzy umierają w ciągu 6 miesięcy od urodzenia z powodu niewydolności wątroby lub niewydolności oddechowej, u prawie wszystkich chorych rozwijają się zaburzenia neurologiczne, które ostatecznie prowadzą do śmierci.

### **Etiologia (genetyczne i molekularne podstawy choroby, neuropatologia)**

Dwa geny uznaje się za związane z tą chorobą – NPC1 i NPC2. Dokładne role białek NPC1 i NPC2 kodowanych przez te geny są niejasne, ale na podstawie faktu, że uszkodzenie genów dla tych białek skutkuje bardzo podobnym fenotypem klinicznym, uważa się, iż funkcjonują one na dwóch ściśle związanych etapach tego samego wewnątrzkomórkowego szlaku postlizosomalnego/późnoendosomalnego transportu cholesterolu i innych cząsteczek. Gen NPC1 koduje duży zwiąany z błoną transporter zlokalizowany w późnych endosomach, który działa w endosomalnym/lizosomalnym szlaku odzyskiwania cholesterolu. Gen NPC2 koduje małe rozpuszczalne białko lizosomalne, mające zdolność wiązania cholesterolu.

U ponad 95% pacjentów z chorobą NP-C, oraz osób wcześniej klasyfikowanych jako mających typ D choroby, występuje mutacja w genie NPC1, zlokalizowanym na chromosomie 18q11. Pozostali chorzy mają mutację w genie NPC2 (zmapowanym na chromosomie 14q24.3).

Mutacje genetyczne powodują nieprawidłowe fałdowanie oraz

upośledzenie funkcji białek NPC1 i NPC2. Z powodu nieprawidłowego transportu lipidów, glikosfingolipidy (GSL) gromadzą się w różnych częściach organizmu, w szczególności w centralnym układzie nerwowym. Nagromadzenie toksycznych ilości niezestryfikowanego cholesterolu, sfingomielin, fosfolipidów i glikolipidów powoduje strukturalne i funkcjonalne uszkodzenie tkanek i komórek, co prowadzi do plejotropowej natury tej choroby.

Różne części mózgu mogą być dotknięte różnymi patologiami, z których odkładanie się (spichrzanie) substancji w komórkach układu nerwowego jest szczególnie wyraźną patologią mózgu. Innymi istotnymi cechami neuropatologii choroby są zwiększona objętość cyto-plazmy neuronów korowych, dystrofia neuroaksonalna we wzgórzu i istocie czarnej, nadmierne rozdęcie jąder podstawnych i komórek wzgórza. Badania wykazały, że sploty neuro-włókienkowe (NFT) w mózgu są często obecne u pacjentów z NP-C z przedłużonym przebiegiem klinicznym choroby. Sploty NFT są utworzone ze sparowanych helikalnych fila-mentów i przypominają sploty zidentyfikowane w chorobie Alzheimera.

### **Obraz kliniczny i historia naturalna choroby**

NP-C charakteryzuje się szeregiem komplikacji neurologicznych, które pogarszają się wraz z postępem choroby. Upośledzenie funkcji poznawczych występuje u 80% pacjentów począwszy od późnego dzieciństwa, a około jedna trzecia pacjentów ma napady padaczkowe. Dodatkowo o ok. 20% dzieci ma katapleksję wywołaną silnymi emocjami (np. śmiechem), chorobę objawiającą się nagłą utratą napięcia mięśniowego, z lub bez narko-lepsji.

U dzieci chorych na NP-C zazwyczaj występują postępujące objawy intelektualne, ruchowe i behawioralne, które mogą poważnie ograniczyć ich rozwój. Dzieci doświadczają powiększającego się upośledzenia fizycznego i umysłowego w trakcie dzieciństwa oraz wieku młodzieńczego, co w następstwie skutkuje przykuciem do wózka inwalidzkiego i niezdolnością do kontynuowania nauki

w szkole. Dzieci często muszą sobie radzić z problemami rozwojowymi, takimi jak trudności w słyszeniu, zawroty głowy i zaburzenia równowagi, dysartria i porażenie spojrzenia ku górze.

U form choroby właściwych dla późnego dzieciństwa i wieku młodzieńczego (60% przypadków) może nie być organomegalii lub występuje niewielka resztkowa organomegalia, ponadto charakteryzuje je stopniowo postępujące upośledzenie pionowego, boczno i poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych prowadzące do typowego nadjądrowego porażenia spojrzenia, a także ataksja, dysfagia, dysartria, ruchy choreoatetotyczne, dysmetria i dystonia.

W retrospektywnym badaniu kohortowym na 68 francuskich pacjentach z NP-C, u których diagnoza nastąpiła w wieku dorosłym, głównymi cechami klinicznymi były ataksja mózdkowa (76%), pionowa oftalmoplegia nadjądrowa (75%), dysartria (63%), problemy poznawcze (61%), zaburzenia ruchu (58%), splenomegalia (54%), zaburzenia psychiatryczne (45%) i dysfagia (37%). Pacjenci w tym badaniu zostali zdiagnozowani 6,2 roku po wystąpieniu objawów neurologicznych, będąc w wieku około 25 lat (nie podano średniego wieku, w którym nastąpiła prawidłowa diagnoza). Choroba była postępująca, z wyjątkiem ostrych epizodów psychotycznych, a pacjenci w ciągu średnio 8,9 roku od wystąpienia oznak neurologicznych stawali się zależni od pomocy innych, natomiast zgon następował w ciągu kolejnych 13 lat. Podczas gdy forma choroby NP-C u osób dorosłych postępowała wolniej niż inne formy, skutkowało to również wzrastającą chorobowością oraz przedwczesną śmiercią.

Informacja dotycząca historii naturalnej choroby NP-C jest dostępna z retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego, w którym oceniano zmiany stanu neurologicznego u 57 pacjentów, mających w momencie diagnozy średnio 10,7 roku (SD 9,6 roku). Średni przedział czasowy pomiędzy pierwszą wizytą diagnostyczną a ostatnią wizytą wynosił 5,5 roku (SD 4,8 roku).

Podczas diagnozy typowe objawy NP-C były obecne u 18% do 61% pacjentów, a ich częstotliwość i nasilenie wzrastały podczas trwania badania.

## **Diagnostyka**

Choroba NP-C jest wstępnie diagnozowana poprzez uzyskanie próbek biopsji skóry, hodowanie fibroblastów w laboratorium i sprawdzanie ich zdolności do transportu i magazynowania cholesterolu, co można zmierzyć przez estryfikację lub konwersję cholesterolu z jednej formy w drugą. W celu wizualizacji akumulacji cholesterolu w komórkach jako standardową metodę wykorzystuje się barwienie filipiną. Filipina jest substancją, która wiąże się z cholesterolem z dużym powinowactwem i wykazuje naturalną fluorescencję po wzbudzeniu światłem UV. Obydwa wspomniane testy transportu i magazynowania powinny zostać wykonane, gdyż opieranie się na wynikach tylko jednego z nich może prowadzić do nieprawidłowej diagnozy.

The NP-C suspicion index jest nowym narzędziem do zwiększenia wykrywalności NP-C u pacjentów podejrzanych o chorobę. Powstał w celu lepszego i szybszego diagnozowania choroby. Wskaźnik obejmuje ocenę narządów wewnętrznych, objawów neurologicznych i psychiatrycznych, które są specyficzne dla tej jednostki chorobowej, bierze pod uwagę również wywiad rodzinny (w celu oszacowania ryzyka).

## **Obecnie stosowane leczenie NP-C**

Obecna praktyka kliniczna

Jak dotąd leczenie choroby NP-C było głównie paliatywne tj. tylko objawowe, z powodu braku efektywnej terapii, która mogłaby ustabilizować chorobę lub co najmniej spowolnić jej progresję. W praktyce klinicznej wszystkie dostępne sposoby podejścia do leczenia różnią się w zależności od potrzeb poszczególnych pacjentów, obserwowanych objawów i manifestacji klinicznej choroby.

## Leczenie objawowe

Z powodu braku zarejestrowanego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, obecnie standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej, której celem jest złagodzenie objawów choroby.

Typowe leczenie obejmuje:

- Leki przeciwpadaczkowe: lek powinien być dobrany w zależności od zidentyfikowanych typów napadów;
- Leczenie katapleksji – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne lub pobudzające OUN;
- Leczenie dystonii- leki antycholinergiczne, triheksyfenidyl, benzodiazepiny, i toksyna botulinowa (w wybranych przypadkach). Pochodne kwasu gamma-aminomasłowego mogą pomóc pacjentom z zaawansowaną dystonią;
- Leczenie psychiatryczne – leki przeciwpsychotyczne, leczenie elektrowstrząsami (katatonia), stabilizatory nastroju, takie jak walproinian sodu i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; (linotok – atropina doustnie, iniekcje toksyny botulinowej (przyuszne / podżuchwowe), hioscyna (plastry) lub bromek glikopironium;
- Zaburzenia snu – melatonina lub dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych;
- Zaburzenia poznawcze – leki wspomagające funkcje poznawcze;
- Leczenie systemowe objawów – loperamid (biegunka), monitorowanie jelit (w celu zapobiegania zaparciom), leki na rozszerzenie oskrzeli i ćwiczenia (klatka piersiowa).

Ponadto, poprawę psychicznego funkcjonowania pacjentów, symptomatologii i jakości życia można osiągnąć dzięki opiece wspomagającej zapewnionej przez szereg specjalistów, takich jak fizjoterapeuci, dietetycy, terapeuci mowy i psycholodzy

edukacyjni.

Inne terapie NP-C.

NP-C charakteryzuje się gromadzeniem cholesterolu w różnych tkankach, z tego względu podjęto próby leczenia choroby poprzez redukcję ilości cholesterolu w organizmie. Pafferson i wsp. oceniali w badaniu na 25 pacjentach różne kombinacje związków obniżających poziom cholesterolu (cholestyraminy, lowastatyny, kwasu nikotynowego i dimetylosulfotlenku (DMSO)). Pomimo, że wszystkie substancje z wyjątkiem DMSO obniżyły poziom cholesterolu w osoczu oraz wątrobie, to obserwacja pacjentów nie wykazała wyraźnych dowodów na korzyści z tego leczenia.

Transplantacja wątroby może poprawić zaburzenia czynności tego organu u pacjentów z NP-C, jednak kilka badań wykazało, że przeszczep szpiku kostnego lub łączny przeszczep szpiku i wątroby jest nieskuteczny w leczeniu objawów neurologicznych wariantu NPC1 choroby. W teorii przeszczep szpiku może przynieść korzyść u pacjentów z mutacją genu NPC2, gdyż białko NPC2 jest lizosomalną glikoproteina a przeszczep szpiku kostnego wykorzystano pomyślenie w innych chorobach związanych z niedoborem enzymów lizosomalnych. Nie ma jednak jak dotąd dowodów potwierdzających tą hipotezę. Z tego względu transplantacja wątroby może ograniczyć komplikacje choroby związane z funkcjonowaniem wątroby, ale nie zapewnia leczenia.

Podsumowując, istnieje duża, niezaspokojona potrzeba interwencji farmakologicznej, która mogłaby leczyć chorobę NP-C, a nie tylko jej objawy.

### **Wytyczne postępowania klinicznego**

Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick, disease type C: An update (Patterson 2012): w chwili obecnej nie ma specyficznego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, w szczególności leczenie powinno być nastawione na poprawę jakości życia pacjentów. Powinno być ukierunkowane na



leczenie objawów (napadów, ka-tapleksji, dystonii i drżenia, zaburzeń połykania, ślinotoku, zaburzeń snu, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychicznych, objawów układowych. Rozpoczęcie terapii miglustatem zaleca u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi lub poznawczymi oraz również wskazany jest u dzieci < 4 roku życia. U młodych pacjentów z cholestazą przed rozpoczęciem terapii miglustatem zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie leczenia objawów systemowych (miglustat nie leczy objawów cholestazy). U pacjentów bez objawów neurologicznych, ale z rodzinną historią choroby, u których przebieg choroby jest znany, terapia powinna być rozpoczęta przed lub podczas wystąpienia zaburzeń neurologicznych. U pacjentów ze wczesno-niemowlęcą postacią choroby korzyści kliniczne mogą być zaobserwowane dopiero po 6 msc. od rozpoczęcia terapii miglustatem, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem choroby w późniejszym wieku po 2-3 latach. Zalecana jest regularna kontrola (co 6-12 miesięcy) choroby i odpowiedzi na leczenie np. przy pomocy NPC functional disability rating scale. Obecnie nie ma potwierdzonych markerów neurologicznych monitorowania progresji choroby, ale wydaje się, że techniki obrazowe mogą być zastosowane. Leczenie miglustatem należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent czerpie z niego korzyści kliniczne przy dopuszczalnym profilu bezpieczeństwa. Decyzja o zmianie lub przerwaniu leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie, w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego mogą być leczone objawowo lub przy zastosowaniu odpowiedniej diety (dieta niskowęglowodanowa) lub przy czasowym zmniejszeniu dawki leku. **Interwencja**

Interwencję stanowi miglustat – N-alkilowany iminocukier, syntetyczny analog D-glukozy. Miglustat jest odwracalnym inhibitorem enzymu syntazy glukozyloceramidu, która jest glukozy-lotransferazą odpowiedzialną za początkowe etapy syntezy większości glikosfingolipidów. Choroba Niemann-Picka typu C jest śmiertelnym zaburzeniem neurodegeneracyjnym

charakteryzującym się upośledzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne do nieprawidłowej akumulacji glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych. Zdolność miglustatu do przenikania bariery krew-mózg sprawia, że jest on odpowiednią substancją do leczenia zaburzeń centralnego układu nerwowego u pacjentów z NP-C.

### **Wskazanie do stosowania**

Miglustat jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Ponadto, miglustat jest także wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Lek może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza.

### **Informacje dotyczące rejestracji leku Zavesca®**

Miglustat jest dostępny na rynku pod nazwą handlową Zavesca®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest Actelion Regisfracion Lfd. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2002 r.; 20 listopada 2007 r.

16 lutego 2006 r. preparat Zavesca został oznaczony jako sierocy produkt medyczny (Orphan Medicinal Product) we wskazaniu: Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (EU/3/06/351).

31 lipca 2003 roku miglustat (Zavesca®) został zatwierdzony przez the Food and Drug Administration.

Informacje na temat leku Zavesca® na stronie Europejskiej Agencji Leków

Informacja w języku Polskim – plik w formacie .pdf

## **Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia choroby Niemann-Picka typu C jak również opinię eksperta medycznego istniejąca praktyka opiera się wyłącznie na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym. W związku z czym dla miglustatu jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z chorobą NP-C nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania. Ponadto, powołując się na doniesienia naukowe, w chwili obecnej leczenie miglustatem pozostaje jedyną dostępną opcją terapii.

> Powrót do strony: "O chorobie"