

Behandeling van biotinidasedeficiëntie vergt juiste aflevering van biotine

T.B.Y. Liem^{a*}, B.H.C.M.T. Prinsen^{bc}, C.M.A. Debertrand^d en G. Visser^b

^a UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Apotheek.

^b UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Afdeling Metabole Ziekten.

^c UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Afdeling Endocriene Ziekten.

^d Apotheek Lusse, Utrecht.

* Correspondentie: y.liem@umcutrecht.nl.

Kernpunten

- Sinds 1 januari 2007 is de neonatale screening in Nederland uitgebreid met onder meer biotinidasedeficiëntie.
- Biotinidasedeficiëntie werd gediagnosticeerd bij een asymptomatische jongen en behandeld met door de ziekenhuisapothek magistraal bereide biotinecapsules.
- Biotinetherapie werd thuis gecontinueerd, maar er deden zich problemen voor met de door de openbare apotheek afgeleverde biotinepreparaten.
- Het is essentieel dat bij de behandeling van biotinidasedeficiëntie, met een bijzondere magistrale bereiding, de voorschrijver en de afleveraar/bereider goed communiceren.

Sinds 1 januari 2007 is de neonatale screening in Nederland uitgebreid met dertien erfelijke stofwisselingsziekten [1]. Een daarvan is biotinidasedeficiëntie, een autosomaal recessief erfelijke ziekte, die voorkomt bij ongeveer 1 op 90.000 pasgeborenen. Een patiënt met een biotinidasedeficiëntie is niet in staat om voldoende biotine vrij te maken uit biocytine of uit korte gebiotinylerde peptiden (afkomstig van de afbraak van eiwitten of van biotine bevattende eiwitten uit de voeding). Het enzym biotinidase zorgt voor endogeen hergebruik van biotine door het katalyseren van de laatste stap in de afbraak door de carboxylases, waarbij biotine vrijkomt (figuur 1). Daarnaast functioneert biotinidase als biotincarrier in het bloed. Biotine, een B-vitamine, is co-factor voor vier carboxylase-enzymen, te weten propionyl-CoA-carboxylase, β -methylcrotonyl-CoA-carboxylase, acetyl-CoA-carboxylase en pyruvaatcarboxylase. Biotinidasedeficiëntie resulteert in een biotinedeficiëntie en daardoor in een verminderde activiteit van alle van biotine afhankelijke carboxylases [2]. Een tekort aan biotine kan biochemisch leiden tot ophoping van diverse metabolieten waaronder melkzuur, 3-hydroxyisovaleriaanzuur, 3-methylcrotonylglycine, 3-hydroxypropionzuur en methylcitraat [3]. Biotinidasedeficiëntie presenteert zich meestal gedurende de eerste levensmaanden tot het eerste levensjaar. De klinische verschijnselen zijn hypotonie, ataxie, ademhalingsproblemen met hypoventilatie

Abstract

Treatment of biotinidase deficiency requires correct dispensing of biotin preparations

Since 1 January 2007 newborn screening in the Netherlands is expanded with 13 inborn errors of metabolism. One of these disorders, biotinidase deficiency, was diagnosed in an asymptomatic boy, third child of Afghan parents. Biotinidase deficiency is treated with oral biotin. For instruction of adequate administration of the medication, the child was admitted to the hospital for one day. During this stay he was treated with extemporaneously compounded biotin capsules. Biotin therapy was continued at home, but the child was readmitted after 2 months with symptoms of a biotinidase deficiency: hair loss and skin lesions. Evaluation revealed incorrect biotin supply. Symptoms disappeared after therapy with the extemporaneously compounded biotin capsules. It is essential that treatment of biotinidase deficiency, with exceptional extemporaneous compounding, is managed by both the doctor and the (hospital) pharmacist to be sure that the biotin is given in the correct form and in sufficient amounts.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(2):46-48

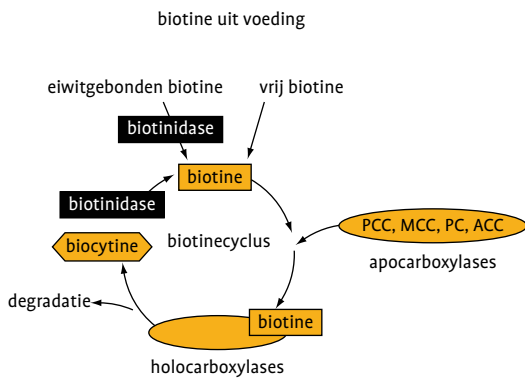
Dit artikel verschijnt tevens in het Tijdschrift voor Kinder-geneeskunde

en apnoe, convulsies, huidafwijkingen, haaruitval, opticusatrofie en doofheid [4]. Indien de biotinidasedeficiëntie onbehandeld blijft, kan die uiteindelijk leiden tot coma en overlijden. Indien de behandeling met biotine (5-10 mg per dag) echter op tijd wordt gestart, zijn de symptomen reversibel en is er een volledig normale ontwikkeling en levensverwachting. Dit was reden om biotinidasedeficiëntie op te nemen in de uitbreiding van de neonatale screening. Bij de eerste gevonden patiënt traden echter problemen op met de biotinemedicatie.

Casus

Patiënt is het derde kind van niet bloedverwante, gezonde Afghaanse ouders. Hij werd geboren bij een zwangerschapsduur van 36 weken plus 6 dagen met een geboortegewicht van 3230 gram. Apgarscores na respectievelijk 1 en 5 minuten waren 8 en 10. Het beloop postpartum werd gecompliceerd door een actief rhesusantagonisme met hemolyse, waarvoor patiënt tweemaal een wisseltransfusie kreeg. In verband met verdenking op een lijninfectie kreeg hij intraveneuze behandeling met vancomycine en ceftazidim. Hoewel de hielprik voor de neonatale screening in principe dient te worden afgenomen tussen de 4e en 7e levensdag, werd deze afname

Figuur 1
Biotinecyclus



ACC: acetyl-CoA-carboxylase; MCC: β -methylcrotonyl-CoA-carboxylase; PC: pyruvaatcarboxylase; PCC: propionyl-CoA-carboxylase

Figuur 2
De patiënt in casu



Naast evident haarverlies zijn er uitgebreide huidafwijkingen, met name op de rug

bij patiënt, waarschijnlijk als gevolg van meerdere overplaatsingen tussen verschillende ziekenhuizen, pas later verricht. Op de leeftijd van ruim drie weken werd een positieve hielprikscreening gevonden voor biotinidasedeficiëntie (12% restactiviteit, normaal > 30%). Voor verder onderzoek werd hij opgenomen in ons centrum. Bij lichamelijk onderzoek bij opname werd een apathisch jongetje gezien: gewicht 3860 gram (0- -1 SD) en lengte 54 cm (0 SD). Het overige onderzoek was niet afwijkend, met name werden geen huid- of haarafwijkingen gezien. Metabool onderzoek bevestigde de diagnose biotinidasedeficiëntie: biotinidase-enzymactiviteit was niet detecteerbaar. Naast een verhoogd melkzuurgehalte in plasma (3,9 mmol/l) werden er in urine opvallend genoeg geen afwijkende metabolieten gevonden.

Na bevestiging van de diagnose werd patiënt behandeld met biotine (tweemaal daags 5 mg oraal). Hiertoe werd door de apotheek in ons ziekenhuis een beperkte charge capsules met sterkte 5 mg bereid (vulstof lactose) vanuit de grondstof (farmaceutische kwaliteit) biotine. Een dag na opname, toen bleek dat ouders de medicatie adequaat konden toedienen, werd patiënt in goede klinische conditie en met een bijbehorend recept voor de openbare apotheek ontslagen.

Na ontslag werd de behandeling met biotine thuis gecontinueerd. Na 4 weken nam moeder telefonisch contact op met de behandelende kinderarts omdat het niet goed ging met patiënt. Hij hield veel, had toenemend huidafwijkingen en progressief haarverlies. Bij lichamelijk onderzoek werd een wat hypertone zuigeling met neiging tot overstrekken gezien met evident haarverlies en uitgebreide huidafwijkingen met name op de rug (figuur 2). Metabool onderzoek in urine liet opvallend genoeg wederom geen afwijkende metabolieten zien. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan non-compliance of problemen met het afgeleverde biotinepreparaat. Bij verder onderzoek bleek het laatste het geval te zijn. De openbare apotheek leverde tweemaal een verschillend handelspreparaat af.

Van het eerste preparaat, met een 10-voudig lagere sterkte biotine dan de eigen bereide capsules uit ons ziekenhuis, moest een te grote hoeveelheid capsules per dag worden toegediend; in het tweede geval bleek goede toediening moeilijk vanwege de slechte verwerking in de babyvoeding (figuur 3). Complicerende factoren in deze casus waren dat de dosering tussentijds door de huisarts werd gehalveerd (zonder overleg met de apotheek) en dat door de taalbarrière communicatie over het doel van de inname en de wijze van toediening tussen de apotheek en de ouders van het kind moeizaam verliep. Na toediening van het volgens eerder voorschrift magistraal bereide biotine, in de juiste dosering, verdwenen de afwijkingen.

Beschouwing

Sinds de uitbreiding van de neonatale screening begin 2007 zijn al meerdere patiënten met een biotinidasedeficiëntie gevonden. Onderbehandeling van deze aandoening door inadequate toediening van medicatie, zoals bij onze patiënt, kan uiteindelijk leiden tot ernstige irreversibele neurologische schade en mogelijk coma en overlijden. Het is dan ook van essentieel belang dat de biotinetherapie met adequate biotinepreparaten plaatsvindt, te weten met capsules bereid vanuit de grondstof (farmaceutische kwaliteit) biotine, aangevuld met lactose voor een betere oplosbaarheid in babyvoeding. De behandeling van biotinidasedeficiëntie met in de handel verkrijgbare voedingssupplementen wordt ten zeerste afgeraden.

Ook patiënten met een holocarboxylasedeficiëntie, eveneens een ziekte die nu met de neonatale screening kan worden gevonden, worden behandeld met biotine.

Het is van groot belang dat bij bijzondere bereidingen voor dergelijke zeldzame aandoeningen goede communicatie plaatsvindt tussen de voorschrijver en de afleveraar/bereider, met name over de reden van voorschrijven. Regelmatige uitwisseling van informatie

tussen de tweede lijn (ziekenhuisapotheek), die het eerst met dit soort bereidingen in aanraking komt, en de eerste lijn (openbare apotheken) kan hierbij problemen voorkomen.

LITERATUUR

- 1 Biotinidase deficiëntie. Bilthoven: RIVM; 2006. www.rivm.nl/pns/Images/Biotinidase-info_tcm93-35150_tcm95-44657.pdf. Geraadpleegd 17 januari 2008.
- 2 Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin Chim Acta*. 1996;255:1-11.
- 3 Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8e ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 4 Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:481-4.

Figuur 3

De verschillende afgeleverde biotinepreparaten



Van links naar rechts: grondstof biotine (farmaceutische kwaliteit) van waaruit de ziekenhuisapotheek WKZ de biotinecapsules bereidt; door openbare apotheek afgeleverd handelspreparaat biotinecapsules 0,5 mg; door openbare apotheek afgeleverd handelspreparaat biotinecapsules 5 mg, door openbare apotheek bereide biotinecapsules 5 mg volgens voorschrift van ziekenhuisapotheek WKZ

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

n = 1-studies om het effect van methylfenidaat te evalueren

Wilma Denneboom

De laatste jaren wordt voor de behandeling van ADHD steeds vaker methylfenidaat voorgeschreven. Methylfenidaat kan de ernst van klachten als hyperreactiviteit, impulsiviteit en onoplettendheid verminderen. Omdat 30% van de jongeren niet of minimaal reageert op een behandeling met stimulantia, is het van belang het effect en de geschiktste dosering voor elke patiënt individueel te bepalen. Dit kan gedaan worden met behulp van een n = 1-studie. In een dergelijke studie wordt het effect van placebo en lage en hogere doseringen methylfenidaat in een dubbelblinde studie bepaald. Faber e.a. keken in de InterActie-database hoe vaak n = 1-studies uitgevoerd worden bij de start van een stimulantia-behandeling. Verder zijn artsen geïnterviewd; hierbij is gevraagd naar hun overwegingen om n = 1-studies te gebruiken en zijn de gebruikte protocollen opgevraagd.

De artsen gebruiken n = 1-studies met name om het effect van de behandeling te evalueren en om de juiste dosering te bepalen. De duur van de n = 1-studie, het doseringsschema en de beoordeling

van de effectiviteit verschillen van behandelaar tot behandelaar. De n = 1-studies bevatten maximaal twee behandelperioden per dosering. Het percentage jongeren die met methylfenidaat begonnen na een n = 1-studie, fluctueerde in de periode 2000-2004; de uiterste waarden waren 0,6% en 3,3%. Er was geen statistisch significant verschil in de continuering van de behandeling met methylfenidaat tussen de groepen met of zonder initiële n = 1-studie.

n = 1-studies worden weinig en suboptimaal gebruikt in Nederland. De beschreven protocollen voor de n = 1-studies waren van dubieuze kwaliteit vanwege het kleine aantal behandelperioden per dosering. Standaardisering van de protocollen zou het beter mogelijk maken deze studies in de dagelijkse praktijk toe te passen.

Faber A, Keizer RJ, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT, Tobi H. Use of double-blind placebo-controlled N-of-1 trials among stimulant-treated youths in The Netherlands: a descriptive study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(1):57-63.