

---

## BH4 (KUVAN®)

- BH4 een middel voor de behandeling van PKU
- Hoe werkt BH4
- Voor wie is BH4 geschikt?
- BH4 belastingtest
- Ik kom in aanmerking voor BH4 wat nu?
- Innemen van BH4
- Dosering
- Bijwerkingen
- BH4 en uw dieet

### BH4, een middel voor de behandeling van PKU

Tot 2009 was er voor PKU-patiënten maar één mogelijkheid om de Phe-waarden in het bloed binnen de gewenste grenzen te houden: een zorgvuldige dieettherapie. Maar sinds dat jaar bestaat er een middel dat bij *een deel* van de PKU-patiënten de Phe-waarden kan verlagen: sapropterinedihydrochloride, ook wel BH4 genoemd. Dit middel is in Nederland verkrijgbaar onder de merknaam KUVAN®.

Sinds 2009 is BH4 in Nederland beschikbaar. Patiënten die goed op BH4 reageren, moeten het dagelijks blijven innemen. Zij moeten daarbij nog steeds een dieet volgen om de Phe-waarden goed te houden, maar dit dieet is minder streng.

Ook al daalt de phenylalaninewaarde met BH4, de PKU blijft bestaan. De controles in het ziekenhuis gaan dan ook gewoon door. BH4 kan PKU dus niet genezen, maar kan het dieet voor sommige patiënten wel verlichten. Een middel om PKU echt te genezen is er (nog) niet.

### Hoe werkt BH4?

BH4 stimuleert het lichaam om Phe om te zetten in tyrosine. U kunt hier meer over lezen in hoofdstuk 'PKU: een inleiding'. We vatten het nog even samen.

Om Phe om te zetten in tyrosine, is het enzym phenylalanine hydroxylase (PAH) nodig. Om goed te kunnen werken, heeft PAH op zijn beurt weer een helper of co-enzym nodig. Deze helper wordt BH4 genoemd. Bij iedereen is een bepaalde hoeveelheid BH4 aanwezig in het lichaam.

Uit onderzoek is gebleken dat een verhoging van de hoeveelheid BH4 in het lichaam bij sommige PKU-patiënten een gunstig effect heeft op de werking van het enzym PAH. Hierdoor wordt er meer Phe omgezet in tyrosine. BH4 wordt nu in synthetische vorm op de markt gebracht, onder de merknaam KUVAN®. Verderop in dit hoofdstuk kunt u lezen wat BH4 voor het dieet kan betekenen.

## Voor wie is BH4 geschikt?

BH4 verlaagt de Phe-waarden bij een **deel** van de PKU-patiënten. We weten dat vooral de patiënten met een mildere vorm van PKU vaak positief reageren. Een mildere vorm wil zeggen dat deze patiënten meer Phe kunnen omzetten dan patiënten met een ernstigere vorm van PKU. Om te kijken of iemand goed op BH4 reageert, wordt de zogenoemde BH4-belastingtest gebruikt.

BH4 is beschikbaar voor PKU-patiënten vanaf de zuigelingenleeftijd. Tijdens de zwangerschap kan BH4 op strikte indicatie gebruikt worden. Hierbij moeten voor en tijdens de zwangerschap de fenylalaninespiegel nauwgezet gecontroleerd worden. Er zijn nog onvoldoende studies naar de veiligheid in de borstvoedingsperiode. Gebruik van BH4 bij het geven van borstvoeding wordt ontraden.

## BH4-belastingtest

Tijdens de BH4-belastingtest blijft het dieet ongewijzigd. Tijdens deze belastingtest neemt de patiënt tweemaal BH4 in: op de eerste en op de tweede dag. Er wordt gemeten of de Phe-waarde in het bloed afneemt. De dosering van BH4 in deze testfase wordt afgestemd op het lichaamsgewicht. De behandelend arts schrijft een recept voor een dosering voor 2 dagen.

Voor een betrouwbare testuitslag moeten de Phe-waarden in het bloed (tijdelijk) hoger dan 400  $\mu\text{mol/L}$  zijn. Bij lagere waarden is de test niet betrouwbaar. Daarom is het in sommige gevallen nodig om tijdelijk meer eiwit (of Phe) te gebruiken.

## Hoe gaat de test in zijn werk?

De testdagen kunnen per medisch centrum iets verschillen, maar in hoofdlijnen zullen ze verlopen zoals hieronder beschreven is. In plaats van 'u of uw kind' schrijven we hieronder telkens 'u'. Maar de test kan ook bij kinderen worden uitgevoerd.

### Vóór de test

- Het dieet blijft gedurende de gehele testperiode ongewijzigd.
- U haalt BH4 op bij de apotheek. Hiervoor heeft u een recept van de arts nodig.
- Twee tot drie weken voor de testdatum moet de phe waarde worden bepaald op twee niet opeenvolgende dagen. U stuurt daarvoor bloedspotkaarten in. Wanneer de Phe-waarde gemiddeld lager is dan 400  $\mu\text{mol/L}$ , krijgt u extra eiwit voorgeschreven. U krijgt de extra Phe in de vorm van capsules met Phe-poeder of als een eiwitrijk voedingsmiddel. De capsules kunt u innemen met water, of u kunt ze openbreken en de inhoud vermengen met het gebruikelijke aminozuurpreparaat. Het is de bedoeling de Phe-waarde hoger dan 400  $\mu\text{mol/L}$  te houden tot na de test. U moet de extra Phe/eiwit die wordt voorgeschreven daarom dagelijks gebruiken tot de gehele testperiode is afgelopen.
- De week voor de test prikt u nog een keer een bloedspot die direct opgestuurd moet worden naar het laboratorium, zodat de Phe-waarde voor de test bekend is.
- Wanneer de Phe-waarde in het bloed 400  $\mu\text{mol/L}$  of hoger is, kan de test doorgaan. Bij een Phe-waarde lager dan 400  $\mu\text{mol/L}$  moet de test uitgesteld worden en wordt de extra eiwit-advies verder verhoogd.

## De testdagen

Tijdens de testdagen houdt u goed bij wat u gegeten heeft. Zo kunnen we zien of een verandering in de phe waarde niet door het dieet veroorzaakt worden.

Op de eerste testdag vult u een bloedspotkaart met T0 op het afgesproken tijdstip (uur U). Vervolgens neemt u 1 dagdosering BH4 in.

U prikt opnieuw bloed op. 8, 16 en 24 uur na de eerste BH4-inname. (T1, T2, T3). Op de tweede dag neemt u de tweede dosis BH4 in, precies 24 uur na de eerste keer.

Op de derde dag prikt u de laatste keer bloed, precies 24 uur na de tweede dosis BH4 (T4), voor het bepalen van de Phe-waarde.

De bloedspotkaarten van deze drie dagen stuurt u naar het laboratorium. Aan het verloop van alle Phe-waarden kan worden bepaald of BH4 bij u een duidelijke bijdrage levert aan de behandeling.

### Even op een rijtje:

Uur u	u maakt een bloedspot (T0), én u neemt daarna de eerste dosis BH4 in
Uur u+8	u maakt een bloedspot (T1)
Uur u+16	u maakt een bloedspot (T2)
Uur u+24	u maakt een bloedspot ( T3)én u neemt daarna de tweede dosis BH4 in
Uur u+48	u maakt een bloedspot (T4)

Bij twijfel kan het nodig zijn de test later nog een keer te herhalen.

Het is belangrijk op de kaarten duidelijk naam, datum en tijdstip van afname te vermelden. Vaak doet het behandelcentrum dit alvast vooraf voor u, om misverstanden te voorkomen. Zorg ervoor dat u goede bloedspots maakt (zie hoofdstuk 'Bloedcontroles').

Het is heel belangrijk dat u op de testdagen net zoveel natuurlijk eiwit (Phe) gebruikt als normaal, of meer als dat is voorgeschreven. Ook het aminozuurpreparaat neemt u in zoals gebruikelijk. *Als u minder neemt, kan dit leiden tot een foutieve uitslag.*

## Na de test

Na de testfase gaat u weer door met het dieet dat u gewend bent.

## Ik kom in aanmerking voor BH4 (KUVAN®), wat nu?

Bij een positieve BH4-belastingtest, is het nog niet duidelijk welke invloed BH4 heeft op uw dieetbehandeling. Uw behandelend arts zal samen met u besluiten of u BH4 ofwel KUVAN® gaat gebruiken.

Als u (of uw kind) BH4 gaat gebruiken, volgt er eerst een introductiefase. Tussen de testfase en de introductiefase kan, om organisatorische redenen, enige tijd zitten.

In de introductiefase bepalen uw behandelend arts en diëtist de dosering van BH4 én de dieetaanpassing, waarbij de Phe-waarden binnen de streefwaarden blijven.

## BH4-introductiefase

### Stap 1: Bepaling huidige eiwitinname

Voordat u of uw kind met BH4 start, wordt de eiwitinname van het gebruikelijke dieet vastgesteld. Hiervoor is het nodig dat u gedurende drie dagen opschrijft wat en hoeveel u of uw kind eet en drinkt.

### Stap 2: Bepalen van de nieuwe eiwittolerantie

Na de BH4-belastingtest is nog niet duidelijk hoeveel eiwit u meer kunt eten. Dat wordt in stap 2 vastgesteld.

De eerste verhoging van de hoeveelheid eiwit in het dieet wordt bepaald aan de hand van de resultaten bij de belastingtest en de eerste Phe-waarde na het gebruik van BH4.

De hoeveelheid eiwit in het dieet wordt steeds aangepast aan de gemeten Phe-waarde. Zolang deze onder de streefwaarde blijft, wordt de hoeveelheid eiwit verhoogd. Het verhogen van de hoeveelheid eiwit kan op vier manieren:

- In de vorm van phenylalanine als poeder in capsules van 100 tot 500 mg. Deze capsules kunt u met water innemen. U kunt ze ook openmaken en de inhoud toevoegen aan het gebruikelijke aminozuurmengsel.
- In de vorm van eiwitrijk poeder zoals eipoeder of melkeiwitpoeder, verwerkt in een drank of in het gebruikelijke aminozuurmengsel.
- In de vorm van een eiwitrijk voedingsmiddel, bijvoorbeeld een zuivelproduct.
- In de vorm van een bepaalde hoeveelheid (gram) eiwit uit voeding naar keuze. U kunt dagelijks zelf bepalen aan welk voedingsmiddel u deze extra hoeveelheid eiwit besteedt.

Bespreek met uw diëtist welk product uw voorkeur heeft, en in welke hoeveelheid.

### Stap 3: Optimale BH4-dosering bepalen

In stap 2 is duidelijk geworden hoeveel meer natuurlijk eiwit u of uw kind kan nemen, zonder de streefwaarden te overschrijden. Uitgangspunt hierbij is de startdosis BH4.

Maar we willen niet méér BH4 geven dan nodig is. Daarom wordt in stap 3 de dosis geleidelijk verminderd tot een niveau waarbij de Phe-waarden weer gaan stijgen zonder dat het dieet is gewijzigd. Dan is de minimale dosis BH4 voor u of uw kind bepaald: de optimale BH4-dosering.

### Stap 4: Aanpassen inname aminozuurpreparaat

Het dieet dat u of uw kind voorheen gewend was, werd aangevuld met een aminozuurpreparaat. Dit preparaat bevat niet alleen aminozuren, maar ook vitaminen, mineralen en sporenelementen.

Het kan zijn dat het gebruik van BH4 er bij u of uw kind voor zorgt dat er een behoorlijke hoeveelheid natuurlijk eiwit gegeten kan worden. In dat geval kan na verloop van tijd de hoeveelheid aminozuurpreparaat in overleg met de diëtist worden verminderd.

In hoofdstuk 'Het dieet voor de PKU-patiënt met een hogere eiwittolerantie' kunt u meer lezen over de voor- en nadelen van het verminderen van het aminozuurpreparaat en wat dat betekent voor de keuzes binnen de voeding.

## Metten van de Phe-waarde

In stap 2 t/m 4 wordt vaker dan normaal bloed geprikt om de Phe-waarden te controleren. Hoe vaak u of uw kind moet prikken, hangt samen met de leeftijd en de mate waarin de Phe-waarden in het bloed variëren.

### Stap 5: Evaluatie

Drie tot zes maanden nadat het dieet onder gebruik van BH4 gestabiliseerd is, vindt er een evaluatie plaats. Om inzicht te krijgen in de eiwitinname en de hoeveelheid aminozuurpreparaat bij inname van BH4:

- vragen wij u opnieuw drie dagen de voeding van u of uw kind op te schrijven
- wordt er uitgebreid bloedonderzoek gedaan
- worden lengte en gewicht bepaald

Als de resultaten gunstig zijn, kunt u BH4 blijven gebruiken. De normale controleafspraken in uw ziekenhuis blijven gewoon doorgaan.

### Innemen van BH4

BH4 (KUVAN®) wordt in tabletvorm en in poedervorm gemaakt. 1 tablet bevat 100 mg BH4, de poedersachets bevatten 100 mg of 500 mg BH4. De tabletten zitten in potten van 30 of 120 stuks. U moet de tabletten éénmaal per dag innemen, liefst bij een maaltijd die vet bevat, op een vast moment van de dag.

Als u het lastig vindt om de tabletten door te slikken, kunt u ze oplossen in water, vruchtensap of limonade. Het kan enige minuten duren tot de tabletten zijn opgelost. Om het oplossen te versnellen, kunt u de tabletten eerst fijnmaken. In de oplossing kunnen kleine deeltjes zichtbaar zijn. Dat is niet erg; de werkzaamheid wordt hierdoor niet beïnvloed. U moet de oplossing binnen 15 tot 20 minuten opdrinken.



*KUVAN® opgelost in water en in appelsap*

## Dosering

De benodigde hoeveelheid BH4 varieert per patiënt. De startdosis bij de BH4 belastingtest is 20 mg BH4 per kg lichaamsgewicht per dag. Dat komt neer op 1 tablet per 5 kg lichaamsgewicht. Voor veel patiënten zal de dosis uiteindelijk lager zijn (bijvoorbeeld tussen de 5 en 10 mg per kg lichaamsgewicht). De behandelend arts zal met u afspreken hoeveel u of uw kind gaat gebruiken en wanneer aanpassing van de hoeveelheid nodig is (zie stap 3 hierboven).

## Bijwerkingen

In de bijsluiter van BH4 (KUVAN®) staat een aantal bijwerkingen genoemd. Over het algemeen zijn dit milde bijwerkingen die te maken hebben met het maag-darm kanaal, zoals braken, buikpijn en diarree. Deze zijn vaak van voorbijgaande aard. Door BH4 tijdens de maaltijden in te nemen, kunt u eventuele klachten verminderen.

In de onderzoeken naar BH4 zijn geen ernstige bijwerkingen naar voren gekomen.

## BH4 en uw dieet

Als u of uw kind BH4 gebruikt, gaat het dieet er waarschijnlijk anders uitzien dan voorheen. Er zijn drie mogelijkheden:

- Bij de meeste patiënten wordt de eiwittolerantie hoger, waardoor zij meer natuurlijk eiwit kunnen gebruiken. Als dat bij u het geval is, geeft BH4 u meer keuzevrijheid in uw dieet. Het is belangrijk dat u gezonde keuzes leert maken binnen de nieuwe mogelijkheden. In het hoofdstuk 'Het dieet voor de PKU-patiënt met een hogere eiwittolerantie' kunt u hier meer over lezen.
- Het kan ook zijn dat het dieet dat u normaal gebruikte te veel natuurlijk eiwit bevatte, waardoor de Phe-waarde boven de streefwaarde was. Het effect van BH4 is dan dat u met een zelfde eiwitinname wél binnen de PHE-streefwaarden kunt blijven.
- En ten slotte kan, bij een heel klein aantal PKU-patiënten, het dieet helemaal gestopt worden. Maar we benadrukken dat dit heel zelden het geval is.

## BH4 en ziekte

Ziekte met koorts kan de werkzaamheid van BH4 verminderen. In geval van ziekte kan de Phe-waarde daarom sterk stijgen. Overleg hierover met uw behandelend arts en diëtist.