

## **Beoordelingsrapport over glucamylase-invertase (Bimyconase) bij de indicatie 'sucrase-isomaltasedeficiëntie'**

### **Vraagstelling**

Naar aanleiding van verzoeken van verzekerden heeft een ziektekostenverzekeraar CVZ advies gevraagd over de vergoedingsstatus- en mogelijkheden van glucamylase-invertase (Bimyconase) voor de indicatie 'sucrase-isomaltasedeficiëntie'. De fabrikant van Bimyconase levert het middel in poedervorm in flacons van 30 gram (à € 50,00) aan apotheken, die het middel verdelen over capsules van 500 mg en het afleveren aan patiënten. Er is geen ander geneesmiddel beschikbaar dat voor de aandoening geregistreerd.

### **Regelgeving**

Bimyconase is een apotheekbereiding. Dergelijke op recept bereide geneesmiddelen (zie verder, \*) komen alleen voor vergoeding in aanmerking als de behandeling ermee is aan te merken als rationele farmacotherapie. Rationele farmacotherapie is "de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt".<sup>1</sup>

\*Een geneesmiddel is in de Geneesmiddelenwet als volgt gedefinieerd: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor: (a) het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens, (b) het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of (c) het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen.<sup>2</sup>

Bimyconase is geen voedingssupplement. Voedingssupplementen zijn eet- en drinkwaren die zijn bedoeld als aanvulling op de normale voeding, een geconcentreerde bron vormen van één of meer microvoedingsstoffen (vitaminen en mineralen) of van andere stoffen met een voedingskundig of fysiologisch effect (bijvoorbeeld kruiden of aminozuren).<sup>3</sup> Glucamylase-invertase staat niet op de lijst van microvoedingsstoffen en verbindingen die gebruikt mogen worden bij de bereiding van voedingssupplementen.<sup>4</sup>

### **Aandoening: sucrase-isomaltasedeficiëntie**

Sucrase-isomaltasedeficiëntie is een aandoening van de dunne darm, die wordt gekenmerkt door volumineuze, zuurruikende diarree en (bij kinderen) achterblijvende groei.<sup>5</sup> De oorzaak is een verlaagde activiteit van de enzymen sucrase (synoniemen: invertase, saccharase) en isomaltase. De aandoening is autosomaal-recessief erfelijk, maar kan ook optreden als gevolg van een darmwandaandoening.

De genoemde enzymen zijn nodig voor de afbraak van koolhydraten die met de voeding worden ingenomen. De voornaamste daarvan zijn zetmeel, lactose en saccharose. Die

moeten worden afgebroken tot monosacchariden (glucose, fructose en galactose) voordat ze in het bloed opgenomen kunnen worden. De afbraak vindt uitsluitend in de dunne darm plaats. De enzymen zitten vast aan darmwandcellen ('borstelzoo'-cellen) en steken uit in het darmlumen.

Deficiëntie van de enzymen leidt tot diarree doordat de niet-geresorbeerde koolhydraten een osmotische werking hebben in de dunne darm en doordat ze worden omgezet door bacteriën in het laatste stuk van de dunne darm en in de dikke darm - de zuren die daarbij ontstaan, prikkelen de darmwand tot overmatige vochtafscheiding.

Diagnostiek. De gouden standaard in de diagnostiek van sucrase-isomaltasedeficiëntie wordt gevormd door duodenumbiopsie met bepaling van de enzymactiviteit. De H<sub>2</sub>-ademtest is geschikt als screeningstest.

Behandeling. Bij patiënten met een licht verminderde activiteit van een enkel enzym kan de defecatie normaliseren door een bepaalde suiker in de voeding te mijden. Bij patiënten met uitgebreidere deficiënties is diarree alleen te voorkomen door toediening van een enzympreparaat. Sucrase-isomaltasedeficiëntie vereist een dieet zonder sucrose (biet- en rietsuiker, diverse fruit- en groentesoorten, honing, jam) en zonder zetmeel (brood, aardappelen, rijst, pasta). Een geringe hoeveelheid hiervan is in een volledige voeding niet te vermijden. Patiënten groeien niet over een deficiëntie heen, maar symptomen kunnen wel verminderen wanneer de bacteriële darmflora verandert.

Epidemiologie. Het geschatte aantal patiënten in Nederland met congenitale sucrase-isomaltasedeficiëntie ligt tussen 30 en 3000. Het laagste getal is af te leiden uit de verkoopcijfers van Bimyconase. Op basis van de verkoop van gemiddeld 378 flacons per jaar (2006: 357; 2007: 337; 2008: 441; bron: e-mailcorrespondentie met fabrikant) en het gebruik van 18 flacons per patiënt per jaar (1 capsule/maaltijd) gebruiken 21 patiënten in Nederland dit middel. Het hoogste getal is gebaseerd op een prevalentiecijfer van 1:5000 (0,02%) in de Europese bevolking, dat wordt genoemd op een website over zeldzame ziekten.<sup>6</sup> Een verklaring voor het verschil is dat de aandoening in ernst varieert - de cijfers hebben betrekking op verschillende vormen van de aandoening. Bij lichte klachten kan het bovendien zijn dat de aandoening niet wordt gediagnosticeerd. Onder Eskimo's uit Groenland, Alaska en Canada komt de aandoening veel vaker voor (2-10%).

### **Product: Bimyconase**

Bimyconase bevat glucamylase, dat maltase- en isomaltase-activiteit heeft, en invertase (synoniem: sucrase, saccharase).

Het product Bimyconase bestaat sinds de jaren zestig van de vorige eeuw. Het is destijds ontwikkeld door Gist-Brocades. Zij produceerde het in eerste instantie zelf en besteedde de productie in 1995 uit aan het bedrijf MPF (Manufacturing Packaging Farmaca). Het product was destijds opgenomen in het Geneesmiddelenvergoadingsstelsel. Begin 2000 werd de afzet zo klein dat Gist-Brocades de registratie (RVG-nummer) introk. Op verzoek van

patiënten besloot MPF het product te blijven produceren, namelijk als half-fabriekaat voor de bereiding van capsules. De verkoop is ondergebracht bij het bedrijf EPC (European Packaging Centre).

### Effectiviteit

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd met de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 1 juli 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Bimycanase/Bimycanase/Bimycanase, glucoamylase/glucamylase, sucrase/invertase/saccharase; congenital sucrase/invertase/saccharase isomaltase deficiency. In de literatuurlijsten van de gevonden case-reports werd niet verder gezocht naar nog meer case-reports.

In de literatuur-databases werden 4 artikelen gevonden over 7 patiënten met diarree door sucrase-isomaltasedeficiëntie, die allen verbeterden op gebruik van Bimycanase (tabel).

### Gepubliceerde case-reports over effectiviteit van Bimycanase bij patiënten met aangetoonde congenitale sucrase-isomaltasedeficiëntie

<i>Te auteur; jaar van publicatie</i>	<i>patiënt; leeftijd bij diagnose</i>	<i>symptomen</i>	<i>behandeling en beloop</i>
Janse n; <sup>7,8</sup> 1965	1 vrouw, 19 jaar	pijn in de buik met rommelingen en schuimende, zuur ruikende diarree. Sinds vroege jeugd. Vooral na chocolade en limonade. Verergerd in puberteit.	Bimycanose: diarree verdwijnt, gewicht stijgt, algehele welbevinden verbetert
Pink; <sup>9</sup> 1967	1 vrouw, 23 jaar	2-5 maal (max. 12) per dag dunne, volumineuze diarree, vanaf 4-5-jarige leeftijd. Buikgerommel. Lichte buikkramp. Symptomen verergerden 1-3 uur na het eten van snoepgoed.	eerst Bi-Mycanase, waarmee symptomen verminderden: afname ontlastingsfrequentie van 3-6 naar 1-2 x per dag, afname buikgerommel, afname ontlastingsgewicht/dag. Daarna sucrosevrij dieet met beperkte zetmeelinname, waarmee symptomen verder verminderden: 1 normale ontlasting/dag.
Ceelie; <sup>10</sup> 1974	1 jongen; 9 jaar	waterige diarree sinds staken van de borstvoeding; 5 maal per dag volumineuze, waterige, zuurruikende diarree; daardoor sociale moeilijkheden; lengte en gewicht < 3e percentiel; zeer levendige en luide darmperistaltiek	sucrosevrij dieet en Bi-Mycanase 500 mg tijdens elke maaltijd. Resultaat: geen diarree meer: afname ontlastingsfrequentie, toename percentage droge stof in de faeces, stijging pH van de faeces tot boven 5,5; normalisering lactaatuitscheiding; geen disacchariden in de faeces meer aantoonbaar.
Lücking; <sup>11</sup> 1976	1 jongen en 3 meisjes, 6- 22 maanden	terugkerende diarree sinds staken van de borstvoeding; 3/4 hadden groeiachterstand; gewicht < 3e percentiel	bij gebruik van Bi-mycanase was dieet niet nodig.

### Conclusie

Bimycanase is te beschouwen als rationele farmacotherapie. Op basis van gepubliceerde casuïstische mededelingen is deze symptomatische behandeling effectief.

Het beoordelingsrapport is vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 september 2009.

#### Literatuur

- 1 [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); doorklikken op 'bladeren volgens boek' en daarna 'informatiewijzer': tabel 4, Toelichting gebruikte begrippen en tekens.
- 2 [www.overheid.nl](http://www.overheid.nl) en vervolgens zoeken op "geneesmiddelenwet".
- 3 [www.vwa.nl](http://www.vwa.nl); doorklikken op achtereenvolgens 'voedselveiligheid', 'levensmiddelen' en 'voedingssupplementen'.
- 4 [www.rivendell.eu/library/documents/wetten/warenwet%20voedingssupplementen/WWReg%20v%201%20april%202003.pdf](http://www.rivendell.eu/library/documents/wetten/warenwet%20voedingssupplementen/WWReg%20v%201%20april%202003.pdf).
- 5 Weijers HA, Kamer JH van de. Gistingsdiarree. Ned Tijdschr Geneeskd 1965;109:1485-94.
- 6 [www.orpha.net](http://www.orpha.net).
- 7 Jansen W, Que GS, Veeger W. Primary combined saccharase and isomaltase deficiency. Report of two adult siblings of consanguineous parentage. Arch Intern Med 1965;116:879-85.
- 8 Veeger W, Que GS, Jansen W. Diarree ten gevolge van een aangeboren saccharase-isomaltasedeficiëntie bij een volwassen broer en zuster uit een consanguien huwelijk. Ned Tijdschr Geneeskd 1966;110:562-4.
- 9 Pink IJ. Diarrhoea due to sucrase and isomaltase deficiency. Gut 1967;8:373-6.
- 10 Ceelie N, Schutgens RBH, Sinaasappel M. Gistingsdiarree door deficiëntie van sucrase- en isomaltase-activiteit in de darmwandcellen. Ned Tijdschr Geneeskd 1974;118:1956-9.
- 11 Lucking T, Burdelski M. Kongenitaler Saccharase-Isomaltase-Mangel. Beobachtungen über einen Zeitraum von 6 Jahren. Dtsch Med Wochenschr 1976;101:897-900.