

## Aangepaste diagnostische criteria voor neuromyelitis optica

**Bron:** *Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006;66:1485-9.*

**Door:** *prof. dr. J.L. De Bleecker, neuroloog, Gent, België.*

**Achtergrond:** De auteurs hebben eerder diagnostische criteria voor neuromyelitis optica (NMO) voorgesteld, die het onderscheiden van NMO en prototypische multiple sclerose (MS) vergemakkelijken. Sommige patiënten met een overigens typische NMO vertonen bijkomende symptomen die niet toegeschreven kunnen worden aan een optische zenuw- of ruggenmergontsteking of hebben MS-achtige laesies op MRI van de hersenen. Bovendien worden sommige patiënten verkeerdelijk als NMO ingedeeld op basis van de door deze auteurs eerder voorgestelde NMO-criteria, ondanks het feit dat zij een vervolgtraject hebben dat niet te onderscheiden is van prototypische MS. Een autoantilichaam merker in serum, NMO-IgG, is zeer specifiek voor NMO. De auteurs stellen aangepaste diagnostische criteria voor NMO voor waarin de NMO-IgG-status is opgenomen.

**Methoden:** De auteurs gingen uit van 96 patiënten met NMO en 33 met MS, met een uiteindelijk zekere klinische diagnose (NMO of MS) als referentiestandaard en berekenden de sensitiviteit en de specificiteit voor ieder criterium en diverse combinaties. De auteurs gebruikten waarschijnlijkheidsratio's en logistische regressieanalyses om het meest praktische en informatieve diagnostische model te ontwikkelen.

**Resultaten:** Veertien NMO-patiënten (14,6%) hadden CZS-symptomen buiten de nn. optici of het ruggenmerg. NMO-IgG-seropositiviteit was 76% sensitief en 94% specifiek voor NMO. De beste diagnostische combinatie was 99% sensitief en 90% specifiek voor NMO en bestond uit ten minste 2 van de 3 elementen: 1. in de lengte van extensieve ruggenmerglaesie, 2. MRI van de hersenen niet diagnostisch voor MS bij aanvang van de ziekte, of 3. NMO-IgG-seropositiviteit.

**Conclusies:** De auteurs stellen aangepaste diagnostische criteria voor de zekerheidsdiagnose van NMO voor die omvatten: 1. optische neuritis, 2. myelitis, en 3. dat ten minste 2 van de 3 ondersteunende

criteria aanwezig moeten zijn: MRI-bewijs voor een ruggenmerglaesie van 3 of meer ononderbroken segmenten in lengte, MRI van de hersenen niet diagnostisch voor MS bij aanvang van de ziekte en NMO-IgG-seropositiviteit. Betrokkenheid van het CZS buiten de optische zenuwen en ruggenmerg is compatibel met NMO.

### Commentaar:

Het vinden van een autoantilichaam in serum dat gericht is tegen aquaporin-4 door de Mayo Clinicgroep heeft het denken over de entiteit neuromyelitis optica (NMO) ingrijpend veranderd. Het NMO-IgG-antilichaam is >90% specifiek voor patiënten met een optico-spinaal syndroom en komt niet voor bij patiënten met een klassieke MS-kliniek. Het inzicht is gegroeid dat NMO-IgG-positieve patiënten klinische en vooral radiologische aantasting buiten de nn. optici en het ruggenmerg kunnen vertonen. Een dergelijke bevinding was voorheen incompatibel met de diagnose NMO.

In het huidige artikel stelt deze groep nu nieuwe criteria voor de diagnose NMO voor die rekening houden met deze nieuwe gegevens. Het lijkt weinig twijfel dat NMO en MS een grotendeels verschillende immunopathogenese hebben en dat ook prognose en, therapeutische aanpak en respons verschillen. Zowel voor de klinische praktijk als voor therapeutische studies is een zo precies mogelijke onderverdeling van patiënten met een demyeliniserende ziekte van het CZS van het grootste belang en de nieuw voorgestelde NMO-criteria zullen hier ongetwijfeld een bijdrage toe zijn. Het ter beschikking komen van nieuwe immunomodulerende therapeutica voor sommige vormen van immuungemedieerde CZS-ziekten maakt een precieze diagnostiek voor elke neuroloog steeds meer dwingend als men sommige patiënten een efficiënte behandeling niet wil onthouden en anderen niet onnodig bloot wil stellen aan potentieel ernstige neveneffecten. Het onderscheiden van een plethora aan aandoeningen met een navenante toename van het aantal afkortingen (RR-MS, SP-MS, PP-MS, NMO, ADEM, 'multiphasic disseminated encephalomyelitis': MDEM, 'longitudinally extensive myelitis': LETM, et cetera) is in de dagelijkse praktijk geen sinecure. Het ter beschikking komen van NMO-IgG-bepalingen in de lage landen zou in eerste instantie een welkome hulp zijn.

## Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van natalizumab voor 'relapsing' multiple sclerose en Natalizumab in combinatie met interferon beta-1a voor 'relapsing' multiple sclerose

**Bron:** Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910 en Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.

**Door:** dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht, Breda.

### De AFFIRM-studie

Achtergrond: Natalizumab is de eerste  $\alpha 4$ -integrine-antagonist van een nieuwe klasse selectieve adhesiemolecuulremmers. De AFFIRM-studie is een 2 jaar durende fase III-studie van natalizumab bij patiënten met 'relapsing' multiple sclerose (MS).

Methoden: Voor de studie werden 942 patiënten gerandomiseerd, 627 kregen natalizumab (in een dosis van 300 mg) en 315 placebo. De patiënten kregen gedurende meer dan 2 jaar iedere 4 weken een i.v.-behandeling. De primaire eindpunten waren de aantallen exacerbaties na 1 jaar en de mate van toegenomen invaliditeit na 2 jaar, die gemeten werd met de 'expanded disability status scale' (EDSS).

Resultaten: Natalizumab reduceerde het risico op toenemende invaliditeit met 42% gedurende 2 jaar ('hazard ratio' (HR) 0,58; 95% BI 0,43-0,77;  $p < 0,001$ ). De cumulatieve waarschijnlijkheid voor progressie (op basis van Kaplan-Meieranalyse) was 17% in de natalizumabgroep en 29% in de placebogroep. In het eerste jaar reduceerde natalizumab de aantallen exacerbaties met 68% ( $p < 0,001$ ) en leidde natalizumab na 2 jaar tot een reductie van 83% van nieuwe en toegenomen hyperintense laesies op T2-gewogen MRI. In de natalizumabbehandelde groep werden in vergelijking met de placebogroep 92% minder laesies waargenomen (na aankleuring met gadolineum). Dit gold zowel na het eerste als na het tweede jaar ( $p < 0,001$ ). In de natalizumabgroep

werd vaker vermoeidheid waargenomen (27% versus 21% in de placebogroep;  $p = 0,048$ ) en een allergische reactie (9% versus 4%;  $p = 0,012$ ). Hypersensitiviteitsreacties werden gezien bij 25% van de patiënten die natalizumab ontvingen.

Conclusie: Natalizumab vermindert zowel het risico op exacerbaties alsmede het aantal verslechtingen bij 'relapsing' MS. Blokkering van adhesiemoleculen is een veelbelovende en effectieve behandeling voor 'relapsing' MS.

### De SENTINEL-studie

Achtergrond: Interferon beta-1a wordt gebruikt om het beloop van 'relapsing' MS te beïnvloeden. Veel patiënten maken echter exacerbaties door, ondanks de interferon beta-1a-therapie. Natalizumab blijkt in preliminaire studies veilig en effectief te zijn als monotherapie en in combinatie met interferon beta-1a. Methodes: Voor deze studie werden 1.171 patiënten gerandomiseerd die ondanks interferon beta-1a-therapie ten minste 1 exacerbatie hadden doorgemaakt gedurende de 12 maanden die voorafgingen aan de randomisatie. Bij 589 patiënten werd natalizumab (300 mg) aan de interferon beta-1a-therapie toegevoegd en 582 patiënten kregen placebo. De i.v.-behandelingen geschieden elke 4 weken, gedurende 116 weken. De primaire eindpunten waren de mate van klinische verslechtingen na 1 jaar en een toegenomen mate van invaliditeit die 12 weken aanhield, na 2 jaar gemeten met de EDSS.

Resultaat: Combinatietherapie reduceerde het relatief risico op toenemende invaliditeit met 24% (HR 0,76; 95% BI 0,61-0,96;  $p = 0,02$ ). Kaplan-Meieranalyses schatten de cumulatieve waarschijnlijkheid voor progressie na 2 jaar op 23% voor de combinatiegroep en 29% voor de groep die uitsluitend met interferon beta-1a werd behandeld. Combinatietherapie was geassocieerd met een lagere jaarlijkse frequentie van exacerbaties (0,34 versus 0,75;  $p = 0,001$ ) en met minder nieuwe of vergrote laesies op T2-gewogen MRI (0,9 versus 5,4;  $p = 0,001$ ) dan behandeling met uitsluitend interferon beta-1a. Als bijwerkingen werden faryngitis, neusverstopping en perifeer enkeloedeem gezien.

Eerder werden 2 gevallen, waarvan 1 fataal, van progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML) gemeld in de natalizumabbehandelde groep.

Conclusie: Toevoeging van natalizumab i.v. aan interferon beta-1a-toediening was significant effectiever dan uitsluitend interferon beta-1a bij patiënten met 'relapsing' MS. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om de voordelen en risico's van deze combinatie-therapie te onderzoeken.

### Commentaar:

Natalizumab (Tysabri®) is een recombinant monoklonaal antilichaam dat de hechting van geactiveerde T-cellen aan endotheelcellen blokkeert en zo de ontsteking en de plaquevorming die kenmerkend zijn voor MS, afremt. Natalizumab is de eerste van de nieuwe klasse MS-behandelingen die momenteel in fase III-ontwikkeling is voltooid. Uit de studies van Polman et al. en van Rudick et al. blijkt dat de behandeling met natalizumab veilig is. De twee patiënten die PML ontwikkelden tijdens de combinatiebehandeling interferon beta-1a i.m. en natalizumab geven een risicofrequentie aan van 1 op 1.000 patiënten voor het ontwikkelen van PML bij toediening van natalizumab naast interferon beta-1a i.m. De vraag blijft of alleen deze combinatie (natalizumab naast interferon beta-1a i.m.) deze bijwerking veroorzaakt. De reductie van de relatieve risico's op het ontwikkelen van toenemende invaliditeit is een goed vastgelegd en onderzocht fenomeen bij de toepassing van natalizumab. Dit zou betekenen dat voornamelijk in de vroege fase van MS er niet alleen een vermindering is van het aantal exacerbaties, maar er ook een reductie is van de toegenomen progressie. Dit houdt in dat natalizumab een tweeledige functie zou kunnen hebben.

Interferon beta-1a en -1b, evenals glatirameeracetaat, hebben alle effect op het verminderen van het aantal exacerbaties. De tot nu toe geregistreerde middelen verminderen het aantal exacerbaties met ongeveer 30%. Uit de AFFIRM-studie blijkt dat natalizumab een reductie geeft van 68%. Natalizumab lijkt een veelbelovende nieuwe hoog specifieke immunologische behandeling te zijn voor MS. Daarbij heeft de behandeling het voordeel dat het maandelijks i.v. toegediend kan worden en niet door frequente zelfinjecties, zoals dat nodig is bij de interferon- en glatirameeracetaatbehandeling.

De wijze waarop patiënten beschermd moeten worden tegen het ontwikkelen van PML of hoe deze ontwikkeling voorspeld kan worden, is nog niet goed uitgezocht. Wellicht moet een test ontwikkeld worden om het JC-virus aan te tonen op het moment dat het vanuit de latente staat uit de nier in het bloed vrijkomt. Er wordt nu aangenomen dat het JC-virus de enige bekende oorzaak is voor het ontwikkelen van PML.

Vooralsnog lijkt de behandeling met natalizumab al of niet in combinatie met interferon beta-1a een veilige behandeling voor een chronisch neurologische aandoening als MS.

## Radiale gliacellen zijn kandidaatstamcellen voor ependymomen

**Bron:** Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 2005;8:323-35.

**Door:** prof. dr. F. Van Calenberg, neurochirurg, Leuven, België.

Tumoren van hetzelfde histologische type omvatten dikwijls klinisch en moleculair verschillende subgroepen. De etiologie van deze subgroepen is echter onbekend.

In dit artikel wordt beschreven dat histologisch identieke, maar genetisch verschillende, ependymomen genexpressieprofielen bezitten die overeenkomen met die van radiale gliacellen in dezelfde regio van het CZS.

Kankerstemcellen die geïsoleerd werden uit ependymomen vertoonden het fenotype van radiale gliacellen en vormden tumoren na orthotope transplantatie in muizen. Met deze resultaten werden bepaalde populaties radiale gliacellen geïdentificeerd als kandidaatstamcellen voor de verschillende subgroepen ependymomen. De resultaten bevestigen bovendien een algemene hypothese dat subgroepen van hetzelfde histologische tumortype gegenereerd worden door verschillende populaties voorlopercellen in het weefsel van origine.

### Commentaar:

Tumoren worden sinds meer dan 100 jaar onderverdeeld in types en graden op basis van hun histologische kenmerken, dat wil zeggen hun microscopisch fenotype. Het is al lang duidelijk dat het histologische type niet volledig gecorreleerd is met het biologische gedrag of de genetische veranderingen in de tumor. Toch is het, met uitzondering van enkele zeldzame tumoren zoals het oligodendroglioom met de ondertussen bekende 1p- en 19q-deleties, op dit ogenblik nog niet mogelijk om de behandeling te baseren op genetische kenmerken.

Enkele jaren geleden werden in maligne tumoren stamcellen, die men 'cancer stem cells' (CSC) heeft genoemd, geïdentificeerd. Deze CSC lijken erg op normale stamcellen, bijvoorbeeld bij maligne gliomen brengen ze de neuralestemcelmerker CD133 tot expressie. Meer dan de klassieke

tumorcellijnen kunnen ze zichzelf blijvend vernieuwen, en vertonen ze ook andere kenmerken van tumorcellen in vivo, zoals infiltratie van normaal weefsel et cetera.

Ependymomen zijn tumoren die uitgaan van het ependym. Ze komen voor in de ventrikels, supratentorieel en infratentorieel, in het ruggenmerg en in de streek van de conus terminalis en het filum terminale. Deze ependymomen zijn histologisch heel gelijkwaardig, maar biologisch soms erg verschillend. Voor supratentoriële ependymomen is de graad van histologische maligniteit bijvoorbeeld weinig of niet gecorreleerd met de overleving. Bovendien kan de respons op radiotherapie en chemotherapie sterk verschillen.

De auteurs hebben daarom de stamcellen in verschillende groepen ependymomen grondig bestudeerd. Zij stelden vast dat het genexpressieprofiel van deze cellen sterk leek op de radiale stamcellen die voorkomen in de subventriculaire regio van de verschillende delen van het CSZ waar ependymomen voorkomen. De cellen gedroegen zich als CSC en veroorzaakten dus tumoren bij muizen. Ependymomen in verschillende regio's hadden stamcellen met verschillende chromosomale afwijkingen. Het is mogelijk dat deze en soortgelijke bevindingen op termijn meer gerichte antitumorale therapieën mogelijk zullen maken, waarbij alleen de zich vermenigvuldigende stamcelpopulatie specifiek zou worden uitgerooid.

#### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE COPAXONE® 20 MG EN COPAXONE® 20 MG/ML VOORGEVULDE SPIJT

**Samenstelling:** Copaxone® 20 mg: elke flacon bevat 20 mg glatirameeracetaat. Elke ampul met oplosmiddel bevat water voor injecties. De concentratie na oplossen bedraagt 18 mg glatirameer base per ml. Hulpstof: mannitol. Copaxone® 20 mg/ml voor gevulde spuit: elke voor gevulde spuit bevat 20 mg/ml glatirameeracetaat, overeenkomend met 18 mg/ml glatirameerbase. Hulpstof: mannitol. **Indicatie:** Reductie van de frequentie van het aantal recidieven bij ambulante patiënten (die zonder hulp kunnen lopen) met relapsing-remittende multiple sclerose (MS) gekenmerkt door tenminste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren. **Dosering:** De aanbevolen dosering bij volwassenen is 20 mg, opgelost in 1 ml water voor injecties, toegediend als subcutane injectie eenmaal daags. **Kinderen:** De veiligheid en effectiviteit van glatirameeracetaat bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht. **Bejaarden:** Copaxone® is niet specifiek onderzocht bij ouderen. **Patiënten met nierfunctiestoornissen:** Copaxone® is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **Contra-indicaties:** Bekende ernstige overgevoeligheid voor glatirameeracetaat of voor mannitol. **Zwangerschap, Waarschuwingen en voorzorgen:** De behandeling met Copaxone® dient te worden gestart onder toezicht van een neuroloog of een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS. **Algemeen:** De patiënt dient gewaarschuwd te worden dat er binnen enkele minuten na injectie een post-injectie reactie (vasodilatatie, pijn op de borst, dyspnoe, palpities en/of tachycardie) kan optreden. Eventueel kan symptomatische behandeling worden ingesteld. **Cardiovasculair:** Men dient voorzichtig te zijn met toediening van Copaxone® aan cardiale patiënten. **CNS:** Zeer zelden zijn convulsies gemeld. Overgevoeligheidsreacties: Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen in zeldzame gevallen optreden, adequate behandeling dient te worden ingesteld en de toediening van Copaxone® dient te worden gestaakt. **Nierfunctiestoornissen:** Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. **Interacties:** Er zijn geen studies gedaan naar interacties met andere geneesmiddelen. Op theoretische gronden is een invloed op de distributie van eiwitgebonden stoffen niet uit te sluiten. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er is geen informatie over het gebruik van Copaxone® bij zwangere vrouwen. Dierproeven geven onvoldoende inzicht in eventuele risico's. Anticonceptie maatregelen dienen te worden genomen tijdens de behandeling. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van Copaxone® in de moedermelk. **Bijwerkingen: Algemene aandoeningen en stoornissen op de injectieplaats:** reacties op de injectieplaats, zich uitend in roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, ontsteking en overgevoeligheid. **Onmiddellijke post-injectie reacties (hartkloppingen, vasodilatatie, dyspnoe, palpities, tachycardie, pijn op de borst, angst) zijn beschreven. De meeste van deze symptomen zijn van korte aard en verdwijnen spontaan zonder restverschijnselen. Gastro-intestinaal:** misselijkheid **Huidreacties:** rash, zweten. Zie de geregistreerde productinformatie voor een compleet overzicht. **Verpakking en vergunning:** Copaxone® 20 mg: Verpakkingen van 28 flacons Copaxone®, poeder voor oplossing voor injectie en flacons met oplosmiddel. RVG 26748 Copaxone® 20 mg/ml voor gevulde spuit. Verpakkingen van 28 voor gevulde spuiten RVG 30086 Aflevering en vergoeding: UR. Copaxone® wordt volledig vergoed, voor prijzen: zie G-Standaard, Augustus 2004. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Voor informatie in Nederland: Teva Pharma B.V. Postbus 552, 2003 RN Haarlem. Servicecodes: 023-5147157.

#### Referenties:

1. Johnson KP et al. Acta Neurol Scand 2005;111:42-47.
2. IB-tekst Copaxone®.

TEVA



#### Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36).

#### Verkorte productinformatie Lyrica (november 2004)

**Samenstelling:** Lyrica 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg harde capsules bevatten respectievelijk 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg pregabaline. **Indicaties:** behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen en adjuvant-therapie bij volwassenen met partiële epilepsie met of zonder secundaire generaliseerde aanvallen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Diabetische patiënten die in gewicht toenemen tijdens de pregabaline-behandeling kunnen een aanpassing van hun bloedsuikerverlagende medicatie nodig hebben. Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel mono-therapie met pregabaline te bereiken. **Interacties:** Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens, in vitro het geneesmiddelen-metabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties tweeweg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn. **Bijwerkingen:** In het klinisch onderzoeksprogramma waren de bijwerkingen meestal meestal mild tot matig in intensiteit. Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ): duizeligheid en slaperigheid. Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): toegenomen eetlust, euforie, verwarring, afgenomen libido, geïrriteerdheid, ataxie, concentratiestoornis, abnormale coördinatie, geheugenstoornis, tremor, dysartrie, paresthesie, wazig zien, diplopie, vertigo, droge mond, constipatie, braken, flatulentie, erectiele disfunctie, vermoeidheid, perifeer oedeem, een dronken gevoel hebben, oedeem, abnormale gang en gewichtstoename. Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anorexia, depersonalisatie, anorgasme, rusteloosheid, depressie, agitatie, stemmingschommelingen, toegenomen slapeloosheid, terneergeslagenheid, moeilijk op woorden kunnen komen, hallucinaties, abnormale dromen, toege-nomen libido, paniekaanvallen, apathie, cognitieve functiestoornis, hypoesthesie, gezichtsveld defecten, nystagmus, spraakstoornis, myoclonus, hyporeflexie, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, posturale duizeligheid, hyperesthesie, ageusie, brandend gevoel, intentie tremor, stupor, syncope, abnormaal zien, droge ogen, oogzwellingen, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, verhoogde traanvorming, tachycardie, blozen, warmte-opwellingen, dyspnoe, droge neus, abdominale distensies, toegenomen speekselproductie, gastro-oesofagale refluxaandoening, orale hypoesthesie, transpireren, papuleuze huiduitslag, spiercontracties, zwelling van gewrichten, spierkramp, myalgie, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, spierstijfheid, dysurie, urine incontinentie, vertraagde ejaculatie, seksuele disfunctie, asthenie, vallen, dorst, beklemd gevoel op de borst, gestegen alanine aminotransferase (ALAT), gestegen creatinine fosfokinase in het bloed, gestegen aspartaat aminotransferase en afname van het aantal bloedplaatjes. **Afleveringsstatus:** U.R. **Registratienummers:** EU/1/04/279/001-025. **Vergoeding en prijzen:** Lyrica wordt volledig vergoed binnen het GVS onder bepaalde voorwaarden. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index taxen. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MED-INFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van 6 juli 2004) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: **Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

