

EEG-coherentie reflecteert regionale corpus-callosum-gebieden bij de ziekte van Alzheimer

Bron: Pogarell O, Teipel SJ, Juckel G, Gootjes L, Moller T, Burger K, et al. EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:109-11.

Door: Prof. dr. C.J. Stam, klinisch neurofysioloog, Amsterdam.

Doel: Correlaties tussen grootte van het corpus callosum en coherentie van interhemisferale EEG werden onderzocht als maten voor interhemisferale connectiviteit bij alzheimerpatiënten.

Methoden: Elf patiënten ondergingen zowel 'magnetic resonance imaging' als kwantitatieve elektroencefalografie om de afmetingen van het corpus callosum en de interhemisferale coherentie te bepalen. Ter vergelijking werd de grootte van het corpus callosum ook bepaald bij 24 gezonde oudere controlepersonen.

Resultaten: Het oppervlak van een dwarsdoorsnede door het corpus callosum was significant verminderd bij alzheimerpatiënten vergeleken met controles. Posterieure interhemisferale coherentie (α - en β - frequenties) correleerde significant met de afmetingen van het posterieure corpus-callosumgebied, en anterieure coherentie (δ -, σ - en α -frequenties) met de afmeting van het anterieure corpus-callosumgebied bij alzheimerpatiënten.

Conclusie: Regiospecifieke correlaties tussen corpus-callosumafmetingen en EEG-coherentie suggereren dat de afname in interhemisferale connectiviteit bij de ziekte van Alzheimer het gevolg is van een specifiek verlies van corticale associatieneuronen, die via het corpus callosum projecteren.

Commentaar:

Het is momenteel vrij algemeen geaccepteerd dat hogere hersenfuncties, en in het bijzonder cognitie, berusten op functionele interacties in complexe netwerken in de hersenen. Het idee dat een cognitieve functie geïsoleerd door een enkel hersengebied verzorgd kan worden, is achterhaald. Dat betekent dat stoornissen in hogere cerebrale functies zoals bij de ziekte van Alzhei-

mer, ook terug te voeren moeten zijn op stoornissen in functionele interacties in dergelijke netwerken ('breakdown of binding'). Dit wordt wel aangeduid als de dysconnectiehypothese van de ziekte van Alzheimer.¹ Het is echter niet eenvoudig deze hypothese direct te onderzoeken. Veranderingen in hersenvolume (MRI), veranderingen in activering (PET, fMRI) of vertraging van EEG of MEG, kunnen niet direct vertaald worden in termen van functionele interacties in de onderliggende netwerken.

Het is de verdienste van de studie van Pogarell et al. dat zij met relatief eenvoudige middelen, argumenten voor deze hypothese weten te vinden. In een relatief kleine groep alzheimerpatiënten beschrijven zij: (i) een verlies van corpus-callosumvolume vergeleken met gezonden; (ii) een correlatie tussen afname van EEG-coherentie en corpus-callosumvolume. Deze correlatie heeft bovendien een zekere regionale specificiteit: de EEG-coherentie tussen anterieure kanalen correleert met het volume van de voorste corpus-callosumdelen, en de posterieure EEG-coherentie met het volume van de achterste corpus-callosumdelen.

De auteurs concluderen dat corpus-callosumvolumeafname dus een echte maat is voor verlies van interhemisferale associatievezels. Op hetzelfde moment kan ook geconcludeerd worden dat EEG-coherentie (in ieder geval over lange afstanden) een echte maat is voor functionele interacties tussen hersengebieden, en niet alleen maar een pseudo-correlatie door bijvoorbeeld het effect van volumegeleiding.

De huidige studie is klein en vooral exploratief van karakter. Het zou bijzonder waardevol zijn, wanneer de beschreven correlaties tussen anatomie en fysiologie in grotere studies, en ook bij andere patiëntengroepen, bevestigd zouden kunnen worden. Daarbij zou ook meer aandacht geschonken kunnen worden aan de relatie tussen corpus-callosumatrofie, afgenomen EEG-coherentie en klinische bevindingen bij de patiënten, in het bijzonder het patroon van cognitieve stoornissen.

Referentie

1. Delbeuck X, Van der Linden M, Colette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review* 2003;13: 79-92.

Een eenvoudige score (ABCD) om individuen met een groot risico voor een vroege beroerte na een TIA, te identificeren

Bron: Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. *A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 2005;366:29-36.*

Door: Dr. S.F.T.M. de Bruijn, neuroloog, Den Haag.

Achtergrond: Effectieve vroege behandeling van patiënten met 'transient ischaemic attacks' (TIA's) wordt ondermijnd door de onmogelijkheid om te voorspellen, welke van deze patiënten het grootste risico hebben op een beroerte, kort na de TIA.

Methoden: Een score om het risico op een beroerte binnen 7 dagen na de TIA te bepalen, werd afgeleid uit een populatiegebaseerd patiëntcohort (n=209) met een waarschijnlijke of zekere TIA ('Oxfordshire Community Stroke Project': OCSP) en gevalideerd in een gelijksoortig populatiegebaseerd cohort ('Oxford Vascular Study': OXVASC, n=190). De mogelijke klinische bruikbaarheid voor de eerstelijnsgezondheidszorg werd bepaald door de score te gebruiken voor het indelen van alle patiënten, die een verdenking hadden voor TIA en verwezen werden naar OXVASC (n=378, 'outcome': risico voor beroerte binnen 7 dagen), en die verwezen werden naar een wekelijks poliklinisch TIA-spreekuur (n=210, 'outcome': risico op beroerte voor afspraak).

Resultaten: Een zespuntenscore werd afgeleid van de OCSP ('age': leeftijd [ouder of gelijk aan 60 jaar=1], 'bloodpressure': bloeddruk [systolisch >140 mmHg en/of diastolisch > of gelijk aan 90 mmHg=1], 'clinical features': klinische kenmerken [unilaterale zwakheid=2, spraakverstoring zonder zwakte=1, anders=0], en 'duration of symptoms in min': duur van de symptomen in minuten [> of gelijk aan 60=2, 10-59=1, <10=0]; ABCD-score). Deze score was in hoge mate voorspellend voor het risico op beroerte binnen 7 dagen bij de OXVASC-patiënten met waarschijnlijke of zekere TIA (p<0,0001), bij alle verwijzingen met verdachte TIA uit het OXVASC-populatiegebaseerd cohort (p<0,0001) en bij het wekelijkse poliklinische TIA-spreekuurcohort (p=0,006). In het voor TIA

verdachte OXVASC-cohort traden 19 van de 20 (95%) beroertes op bij 101 (27%) patiënten met een score van 5 of hoger; 7-daagsrisico 0,4% (95% BI 0-1,1) bij 274 (73%) patiënten met een score lager dan 5; 7-daagsrisico 12,1% (95% BI 4,2-20,0) bij 66 (18%) patiënten met een score van 5; en 7-daagsrisico 31,4% (95% BI 16,0-46,8) bij 35 (9%) patiënten met een score van 6. Bij het naar het ziekenhuis verwezen klinische cohort hadden 14 (7,5%) patiënten een beroerte voor hun geplande afspraak, allen hadden een score van 4 of lager.

Conclusie: Risico op beroerte gedurende de 7 dagen na een TIA lijkt goed voorspelbaar te zijn. Hoewel verdere validatie en verfijning nodig zijn, kan de ABCD-score gebruikt worden in de dagelijkse klinische praktijk voor het identificeren van hoogrisicopatiënten die spoedonderzoek en -behandeling nodig hebben na een TIA.

Commentaar:

De behandeling van patiënten met een TIA en een beroerte is in grote mate gestoeld op resultaten uit onderzoeken, met 'evidence-based medicine' (EBM) als uitgangspunt. Hierbij moeten vaak duizenden patiënten worden gerandomiseerd om significante verschillen tussen behandelregimes aan te tonen (en dan nog is er discussie). EBM heeft de geneeskunde en zeker de CVA-zorg zonder twijfel naar een hoger niveau getild, maar is op zichzelf geen garantie voor optimale patiëntenzorg. TIA- en CVA-behandeling zijn nu vaak protocollair geregeld, maar het risico bestaat dat er daardoor te weinig oog is voor de individuele patiënt. (Als kanttekening: de resultaten van trials gelden strikt genomen alleen voor hen die voldoen aan de in- en exclusiecriteria die gebruikt zijn in het onderzoek, waardoor er voor velen eigenlijk geen EBM-bewijs is.) Het aardige van de studie van Rothwell et al., met alle methodologische beperkingen, is dat er weer meer aandacht kan ontstaan voor de individuele TIA-patiënt.

EBM als uitgangspunt, natuurlijk, maar vervolgens toch een risico-inschatting voor de individuele patiënt, en misschien soms meer specifieke therapie? Zeker met het oog op wachttijden en logistieke beperkingen is het de moeite waard ook bij TIA's triage te overwegen, en ook deze ABCD-score verder te valideren. De ABCD-score, maar zeker ook een snelle duplex bij een

'carotis-TIA' en een kundig vaatchirurg met een korte wachttijd, kunnen de TIA-behandeling zeker verbeteren, en aantrekkelijker maken. Preventie van een herseninfarct binnen 7 dagen na een TIA als echte prestatie-indicator? (met een vergelijking met de huisarts die niet instuurt?)

Transplantatie van cellen uit navelstrengbloed bij baby's met de infantiele vorm van de ziekte van Krabbe

Bron: Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. *Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med 2005;352:2069-81.*

Door: Prof. dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Rotterdam.

Achtergrond: De infantiele vorm van de ziekte van Krabbe veroorzaakt progressieve neurologische achteruitgang en vroege dood. De auteurs stelden de hypothese op dat transplantatie van cellen uit navelstrengbloed van niet-verwante donoren voor het ontstaan van symptomen, het natuurlijke beloop van de ziekte gunstig zou beïnvloeden bij pasgeborenen bij wie de diagnose gesteld was door de familiegeschiedenis. De resultaten bij deze pasgeborenen werden vergeleken met de resultaten bij baby's die getransplanteerd werden nadat de symptomen zich manifesteerden, en met de resultaten van een onbehandeld cohort van aangedane kinderen. **Methoden:** Elf asymptomatische pasgeborenen (leeftijdsvariatie 12-44 dagen) en 14 symptomatisch kinderen (leeftijdsvariatie 142-352 dagen) met de infantiele vorm van de ziekte van Krabbe werden getransplanteerd met cellen uit navelstrengbloed van niet-verwante donoren na myeloablatieve chemotherapie. Acceptatie van het transplantaat, overleving en ontwikkeling van neurologische functies werden longitudinaal geëvalueerd, gedurende 4 maanden tot 6 jaar.

Resultaten: De mate van acceptatie van het donortransplantaat en overleving waren beide 100% voor de asymptomatische pasgeborenen (mediane

follow-up 3 jaar) en respectievelijk 100 en 43% voor de symptomatische kinderen (mediane follow-up 3,4 jaar). Patiënten die overleefden, lieten een blijvende acceptatie van de donor hematopoëtische cellen zien met herstel van normale galactocerebrosidaseniveaus in bloed. Kinderen die getransplanteerd werden voor de manifestatie van symptomen, lieten een progressieve centrale myelinisatie zien en een verbetering in hun ontwikkeling. De meeste kinderen hadden een cognitieve ontwikkeling die overeenkwam met hun leeftijd en receptieve taalvaardigheden. Een aantal had echter een matige tot gemiddelde vertraging in de taalexpressie en matige tot ernstige achterstand in motorische functie. Kinderen die getransplanteerd werden na de manifestatie van de symptomen, vertoonden minimale neurologische verbetering.

Conclusies: Transplantatie van cellen uit navelstrengbloed van niet-verwante donoren bij baby's met de infantiele vorm van de ziekte van Krabbe, verandert het natuurlijke beloop van de ziekte op een gunstige manier. Transplantatie bij baby's waar de symptomen zich reeds gemanifesteerd hadden, resulteerde niet in een substantiële neurologische vooruitgang.

Commentaar:

Lysosomale stapelingsziekten zijn ziekten, waarbij intracellulaire stapeling van stoffen zoals mucopolysacchariden, glycolipiden, sfingolipiden, oligosacchariden et cetera optreedt door deficiëntie van een of meer lysosomale zure hydrolasen. De plaats waar deze stapeling in het lichaam optreedt, hangt af van de aanwezigheid van het substraat voor het deficiënte enzym in het betreffende orgaan of weefsel. Stapelingsproducten in lever, spierweefsel, huid, zweetklieren, darmmucosa en perifeer zenuwweefsel kunnen zichtbaar gemaakt worden door een diagnostische biopsie. Hiervan wordt echter tegenwoordig nauwelijks meer gebruik gemaakt, omdat van vrijwel alle lysosomale stapelingsziekten het enzymdefect bekend is. Naast de genoemde weefsels kan onder andere stapeling optreden in het skelet, de ogen en het centrale zenuwstelsel. Ophoping van een stapelingsproduct in cellen betekent verstoring van de normale celfuncties met uiteindelijk celdood als gevolg. Het behoeft geen betoog dat het natuurlijke beloop van deze ziekten een progressieve achteruitgang van de functie van de aangedane organen

en weefsels inhoudt, die in de meeste gevallen leidt tot een sterke reductie van de te verwachten levensduur. De meeste lysosomale stapelingsziekten zijn autosomaal recessief erfelijk (de ziekte van Fabry is geslachtsgebonden recessief).

Tot voor enige jaren was behandeling van lysosomale stapelingsziekten een illusie. Momenteel zijn er diverse vormen van behandeling in meer of minder experimentele vorm beschikbaar of -hopelijk - in aantocht. Het verst gevorderd is men met de toepassing van enzymvervangings-therapie ('enzyme replacement therapy': ERT). Bekende voorbeelden zijn de toediening van β -glucosidase bij de niet-neuronopathische vorm van de ziekte van Gaucher (in Nederland gebeurt dit in Amsterdam), en van α -glucosidase bij de ziekte van Pompe (Rotterdam). Momenteel wordt internationaal op een aantal plaatsen, waaronder Rotterdam, geëxperimenteerd met de toediening van α -L-iduronidase voor de ziekte van Hurler. Het gaat steeds om humane enzymen die door genetische manipulatie in proefdieren of celkweeksystemen worden geproduceerd. De aan- of afwezigheid van aantasting van het centrale zenuwstelsel bepaalt welke ziekten met deze methode kunnen worden behandeld. Het enzym kan immers aangedane cellen in de hersenen niet bereiken, omdat het wordt tegengehouden door de bloed-hersenbarrière.

Andere behandelingsvormen zijn genterapie, substraat-inhibitie en heterologe stamceltransplantatie (HSCT). Genterapie is de enige behandeling die echt genezing zou kunnen bewerkstelligen. Deze methode is echter nog volstrekt experimenteel en voor deze indicaties nog niet bij mensen toegepast. Substraat-inhibitie is een nieuwe therapie die met behulp van een geneesmiddel probeert de hoeveelheid substraat voor het deficiënte enzym te verminderen. Kenmerkend voorbeeld is het middel miglustat dat de vorming van sfgingolipiden remt en daardoor de stapeling vermindert, die ontstaat bij deficiëntie van een van de zure hydrolasen die sfgingolipiden afbreekt.

Het doel van HSCT is de productie van normale mononucleaire fagocyten uit stamcellen, afkomstig van de gezonde donor, op gang te brengen en zodoende de enzymdeficiëntie te corrigeren. Die fagocyten moeten zich dan via de bloedbaan begeven naar de plaatsen in het lichaam waar de stapeling optreedt. Ziekten waarbij

vooral stapeling in het skelet optreedt (bijvoorbeeld de ziekte van Morquio), komen dan ook niet voor deze behandeling in aanmerking, omdat het skelet hiervoor te weinig doorbloed is. Bij ziekten van (voornamelijk) het centrale zenuwstelsel doet zich een ander probleem voor. De gezonde mononucleaire stamcellen kunnen zich in het zenuwstelsel zeer goed differentiëren tot microglia, die in staat zijn om het deficiënte enzym te produceren in voldoende hoeveelheden om het toxische substraat te metaboliseren. Het duurt echter ongeveer een half tot een jaar, voordat het zover is dat de nieuwe microglia de oude microglia heeft vervangen, en tot die tijd kan een (vaak aanzienlijke) verslechtering van het ziektebeeld blijven optreden. Dat is dan ook de reden dat kinderen met een snel progressieve leukodystrofie als de infantiele vorm van de ziekte van Krabbe, niet meer goed van deze behandeling kunnen profiteren als hij wordt gegeven nadat zich al symptomen hebben gemanifesteerd. Dit wordt in de hier gerefereerde publicatie ook zeer duidelijk.

Tot nu toe heeft men HSCT dan ook vooral toegepast bij die vormen van lysosomale stapelingsziekten die slechts langzaam progressief zijn. Het onderhavige onderzoek naar de toepassing van HSCT bij de infantiele, snel progressieve vorm van de ziekte van Krabbe (deficiëntie van cerebroside β -galactosidase) is het eerste, waarbij systematisch HSCT is toegepast bij presymptomatische kinderen met de snel progressieve vorm van de ziekte. Bij hen werd de diagnose prenataal of direct postnataal gesteld, omdat eerder bij een 'sibling' de ziekte was gevonden.

De ziekte van Krabbe is een zeldzame 'inborn error of metabolisme', waarbij zich afhankelijk van het type (infantiel of juveniel) vroeger en sneller dan wel later en langzamer, een leukodystrofie ontwikkelt. De klinische symptomen zijn een progressieve spasticiteit, zintuiglijke deprivatie en achteruitgang van de cognitie en het sensorium. In een later stadium treedt epilepsie op. Uiteindelijk komt de patiënt in een vegetatieve toestand, waarna toenemende dysfunctie van de hersenstam ten slotte de dood veroorzaakt. De infantiele vorm begint voor de leeftijd van 6 maanden, gaat gepaard met een verhoogde irritabiliteit en schrikachtigheid, en leidt tot de dood vóór de leeftijd van 2 jaar. Hieruit volgt al

direct dat het 'time window' voor een geslaagde HSCT zeer klein zal zijn, en dat de HSCT in feite moet plaats vinden vóór de leeftijd van 1 maand.

In de onderhavige studie was de leeftijd van transplantatie tussen de 12 en 44 dagen bij 11 pasgeborenen. Niet altijd heeft men snel een geschikte donor beschikbaar, maar met de methode die hier gebruikt is (stamcellen uit navelstrengbloed van niet-verwante donoren) gaat het zoeken wel veel sneller, omdat het opgeslagen materiaal betreft dat tevoren al geheel gekarakteriseerd is. De techniek vereist het geheel verwijderen van de eigen beenmergstamcellen van het kind met behulp van chemotherapie (in dit geval busulfan en cyclophosphamidum), en het voorkómen van 'graft-versus-host disease' door na de transplantatie cyclosporine en corticosteroiden te gebruiken. Bovendien wordt vaak gebruik gemaakt van antithymocytenglobuline. Van de 11 kinderen die werden getransplanteerd voordat zich symptomen hadden geopenbaard, overleefden allen een follow-up van mediaan 36 maanden (spreiding 4-66 maanden). Zes van hen hadden op dat moment al langer geleefd dan hun zieke 'sibling', voor de anderen was de follow-up daarvoor nog te kort. De MRI's vertoonden een normale myelinisatie en niet de ontwikkeling van een leukodystrofie. Hun cognitieve ontwikkeling ging in een normaal tempo vooruit, maar de motorische ontwikkeling vertoonde bij een aantal toch een duidelijke achterstand. Bovendien bleef bij een aantal het liquoreiwitgehalte te hoog. Een geweldig resultaat dus, maar met toch nog een aantal ongerustheid veroorzakende verschijnselen die nadere follow-up verdienen. Recent hadden wij een minder gunstige ervaring met HSCT bij een presymptomatische baby met een andere lysosomale ziekte, metachromatische leukodystrofie, bij wie de ziekte in hetzelfde tempo als bij de al overleden broer voortging. Het zal duidelijk zijn dat we hier nog bepaald geen panacee in handen hebben, en dat de techniek bij ieder ziektebeeld apart zal moeten worden uitgeprobeerd. Toch zijn de resultaten van HSCT bij zorgvuldige indicatiestelling veelbelovend. Bovendien kan HSCT soms worden toegepast in combinatie met een van de andere behandelmethoden (ERT en/of substraat-inhibitie). Het loont tegenwoordig dan ook zeker de moeite om bij een patiënt met een lysosomale stapelings-

ziekte te overleggen met één van de universitaire centra voor aangeboren stofwisselingsziekten. De centra die zich in Nederland specifiek met HSCT voor lysosomale stapelingsziekten bezighouden zijn het Leids Universitair Medisch Centrum, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen.

Langetermijnbetrouwbaarheid van endoscopische derde ventriculostomie

Bron: Kadrian D, van Gelder J, Florida D, Jones R, Vonau M, Teo C, et al. Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomie. *Neurosurgery* 2005;56:1271-8.

Door: Dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leiden.

Doel: Het doel van de studie is om van endoscopische derde ventriculostomie ('endoscopic third ventriculostomy': ETV) voor de behandeling van hydrocephalus het slagingspercentage van de operaties en de betrouwbaarheid op de lange termijn te beschrijven. Bovendien werd de invloed van etiologie, leeftijd en voorgeschiedenis wat betreft shuntdrainage, op de uitkomst bepaald.

Methode: Voor de studie werden 203 opeenvolgend behandelde patiënten retrospectief geanalyseerd. De patiënten waren afkomstig uit 1 instituut, dat ruim 22 jaar ETV toepast. Patiënten met hydrocephalus door aquaductstenose, myelomeningocèle, tumoren, arachnoïdale cystes, voorgeschiedenis met infecties of bloedingen werden geïnccludeerd. **Resultaten:** De kans op het succesvol uitvoeren van ETV is 89% (95% BI: 84-93%). Er bleek een associatie tussen het chirurgische succes en de individuele uitvoerende chirurg te bestaan (OR voor succes: 0,44-1,47 gerelateerd aan het gemiddelde van 1, $p=0,08$). Van de 203 procedures werd bij 4,9% infecties, bij 7,2% voorbijgaande grote complicaties en bij 1,1% grote en permanente complicaties gevonden. Leeftijd is sterk geassocieerd met betrouwbaarheid op de lange termijn. De langst gevonden betrouwbaarheid die gevonden is voor 13 patiënten van 0-1 maand oud, is 3,5 jaar.

Het statistische model voorspelde 1 jaar na de ETV de volgende succespercentages: voor 0-1 maand oud 31% (14-53%), voor 1-6 maanden oud 50% (32-68%), voor 6-24 maanden oud 71% (55-85%) en voor ouder dan 24 maanden 84% (79-89%). Bewijs voor een associatie tussen betrouwbaarheid en etiologie (n=181, p=0,168) of met een eerdere voorgeschiedenis met een shunt is niet gevonden. Zestien patiënten ondergingen herhaalde ETV's, maar slechts 9 patiënten ondergingen opnieuw een ETV na ten minste 6 maanden. Van deze procedures faalden 4 procedures binnen een aantal weken en 2 patiënten waren beschikbaar voor follow-up op de lange termijn.

Conclusie: Leeftijd is de enige factor die statistisch geassocieerd is met de betrouwbaarheid van ETV op de lange termijn. Patiënten jonger dan 6 maanden hadden een laag langetermijnsuccespercentage.

Commentaar:

Deze Australische studie betreft één van de grootste series patiënten met ETV, waarover gepubliceerd is met bovendien de langste follow-upperiode. In totaal werden bij 181 patiënten 203 maal een ETV verricht door 7 neurochirurgen. Bij 89% van de patiënten was de initiële chirurgische procedure technisch geslaagd. Ongeveer 20-30% van de ETV's falen in de eerste 5 jaar na de procedure en op de lange termijn wordt een plateau bereikt tussen de 60 en 75%. Het is dus met name van belang om het succes in de eerste postoperatieve jaren poliklinisch te vervolgen.

Productinformatie Nanogam®

Samenstelling en farmaceutische vorm: oplossing voor intraveneuze infusie. Bevat per ml oplossing 50 mg humaan eiwit waarvan tenminste 95% IgG is. Verdeling IgG-subklassen: IgG1 54-70%, IgG2 29-45%, IgG3 1-4%, IgG4 0-0,5%. Bevat maximaal 6 µg/ml IgA en als hulpstof glucose-monohydraat.

Indicaties: primaire immunodeficiëntie-syndromen, secundaire hypogammaglobulinemie bij patiënten met myeloom of chronische lymfatische leukemie met herhaaldelijke infecties, kinderen met aangeboren AIDS en recidiverende infecties, idiopathische trombotocytopenische purpura, allogene beenmergtransplantatie, ziekte van Kawasaki, syndroom van Guillain-Barré.

Contra-indicaties: overgevoeligheid voor één van de bestanddelen, overgevoeligheid voor homologe immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie als de patiënt antistoffen tegen IgA heeft.

Bijwerkingen: Incidenteel: rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk, lichte rugpijn. Zeldzaam: bloeddrukval, anafylactische shock, reversibele aseptische meningitis, reversibele hemolytische anemie/haemolyse, voorbijgaande huidreacties, verhoging serum-creatininegehalte en/of acute nierinsufficiëntie. Zeer zeldzaam: trombo-embolische aandoeningen.

Waarschuwingen en voorzorgen: bepaalde bijwerkingen kunnen verband houden met de infusiesnelheid; rekening houden met glucose gehalte bij (latente) diabetes; voorzichtigheid bij patiënten met overgewicht en patiënten met preëxistente factoren voor trombo-embolische aandoeningen; bij shock de richtlijnen voor shock behandeling volgen; bij gestoorde nierfunctie overwegen de toediening van IVIg te staken; de mogelijkheid op overdracht van besmettelijke agentia kan niet volledig worden uitgesloten.

Verpakkingen: flacons van 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 400 ml (resp. 1, 2, 5, 10 en 20 g).

Afleveringsstatus: U.R., RVG 31627
Juni 2005

Nanogam®
humaan immunoglobuline i.v.
natuurlijk zuiver



Sanquin Plasmaproducten, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam
Telefoon: 020 - 512 3355, Fax: 020 - 512 3535
Email: marketing@sanquin.nl Websites: www.sanquin.nl www.nanogam.nl

Medische vragen over een Pfizer-geneesmiddel?

Bel gratis 0800 MEDINFO (633 46 36) of kijk voor meer informatie over Lipitor op
www.lipitor.nl www.pfizer.nl www.atovatrials.nl

*Referenties (1) IMS data on file Pfizer. (2) SPC Lipitor, versie december 2004. (3) Jones PH, et al. *Am J Cardiol* 1998;81:582-7. (4) Schrott H, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998;3(2):119-23. (5) Hunninghake D, et al. *J Fam Pract* 1998;47:349-56. (6) Pitt B, et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6. (7) Smilde TJ, et al. *Lancet* 2001;357:977-81. (8) Schwartz GG, et al. for the MIRACL Study investigators. *JAMA* 2001;285:1711-8. (9) Athyros VG, et al. for the GREACE investigators. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(4):220-8. (10) Sever PS, et al. for the ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361:1149-58. (11) McCrimble BW, et al. *J Pediatr* 2003;142:774-80. (12) Nissen SE, et al. for the REVERSAL investigators. *JAMA* 2004;291:1071-80. (13) Cannon CP, et al. for the PROVE-IT investigators. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504. (14) Colhoun HM, et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696. (15) Koren MJ, Hunninghake DB on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-1779. (16) Van Wissen S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of High-Dose Atorvastatin Treatment in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2005;95:264-266. (17) Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005;149:e118. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Effect of lowering LDL cholesterol with intensive atorvastatin therapy in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:19. Taylor AJ, et al. *Circulation*. 2002;106:2055-2060. **Productspecificaties Verkte productinformatie Lipitor®** (januari 2005) **Samenstelling:** Lipitor® 10, Lipitor® 20 en Lipitor® 40 filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 10, 20 en 40 mg atorvastatine. **Indicaties:** Adjuvans bij diët ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B en triglyceriden bij patiënten met primaire hypercholesterolemie waaronder familiäre hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson classificatie), als de reactie op diët en andere maatregelen niet voldoende is. Lipitor is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afere) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn. **Farmacotherapeutische groep:** HMG-CoA-reductaseremmer (ATC code C10AA05). **Dosering:** Eenmaal daags 10 tot 80 mg. De maximale dosering bedraagt 80 mg eenmaal daags. De tabletten kunnen op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. **Nierziekten** hebben geen invloed op de plasmaconcentraties van atorvastatine en ook niet op de lipidenregulerende effecten van Lipitor; een aanpassing van de dosering is derhalve niet noodzakelijk. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van dit middel, een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van normaal, myopathie, zwangerschap, lactatie en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Voor instelling van en periodiek tijdens de behandeling dienen leverenzymbepeelingen te worden uitgevoerd. Indien stijgingen van de serumtransaminasen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van normaal aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van Lipitor te verlagen of de behandeling te staken. Terughoudendheid is geboden bij alcoholabusus en/of een (geschiedens van) leverziekte. CPK dient te worden bepaald in geval van verdenking op myalgie, myositis en myopathie. Deze kunnen zich eventueel voortzetten in rhabdomyolyse. Indien aanzienlijke verhogingen van CPK aanhouden, wordt aanbevolen de dosering te verlagen of de behandeling te staken. In een aantal gevallen, waaronder voorgeschiedenis van spierziekten en andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten, dient de CPK spiegel te worden bepaald voordat wordt begonnen met statinebehandeling of tijdens de behandeling; zie hiervoor de volledige samenvatting van de Productkenmerken (SPC). Als de uitgangswaarden van de CPK-spiegel meer dan 5 maal de bovengrens van normaal is, dient niet met de behandeling begonnen te worden. Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden als de CPK-spiegel groter dan 10 maal de bovengrens van normaal bereikt of als rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnostiseerd. **Interacties:** De kans op myalgie, myositis en myopathie, zich voortzettend in rhabdomyolyse, gedurende behandeling met HMG-CoA-reductaseremmers neemt toe indien gelijktijdig middelen zoals ciclosporine, fibraten, macrolide antibiotica, azol-antimycotica, nefazodon, nicotinezuur of HIV-protase-remmers worden gebruikt. Men dient bijzonder voorzichtig te zijn en de voordelen en nadelen van combinatiebehandeling met deze middelen zorgvuldig af te wegen. Het gebruiken van atorvastatine en gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap wordt niet aanbevolen. Patiënten die digoxine gebruiken dienen goed gecontroleerd te worden. Men dient met verhoogde concentraties van norethisteron en ethinylestradiol rekening te houden bij gelijktijdig gebruik van atorvastatine en deze stoffen bevattende orale anticonceptiva. **Bijwerkingen:** De meest frequente bijwerkingen (voorbijgaand van aard) zijn gastro-intestinaal: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, buikpijn. Verder zijn waargenomen: misselijkheid, diarree, anorexia, braken, trombocytopenie, allergische reacties, anafylaxie, alopecia, hyperglycemie, hypoglycemie, pancreatitis, slapeloosheid, amnesie, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie, perifere neuropathie, hepatitis, cholelithiasis icterus, huiduitslag, pruritus, urticaria, angioneurotisch oedeem, bulluze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), tinnitus, myalgie, artralgie, myopathie, myositis, rhabdomyolyse, impotentie, asthenie, pijn op de borst, ruggpijn, perifere oedeem, malaise, gewichtstoename. Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen en verhoogde CPK spiegels gerapporteerd. **Afleveringsstatus:** UR. Registratienummers: RVG 21081 (Lipitor 10), RVG 21082 (Lipitor 20) en RVG 21083 (Lipitor 40). **Vergoeding en prijzen:** Lipitor® wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index table. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van december 2004) is op aanvraag verkrijgbaar bij de registratiehouder: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.

