

## Churg-strauss-syndroom als oorzaak van instabiel astma

Churg-Strauss syndrome presenting as uncontrolled asthma

**Auteurs:** N.M. Verheijen, F.W.J.M. Smeenk

**Trefwoorden:** churg-strauss-syndroom, ernstig astma, instabiel astma

**Key words:** Churg-Strauss syndrome, severe asthma, uncontrolled asthma

### Samenvatting

De differentiaaldiagnostische overwegingen bij een patiënt met instabiel astma zijn groot. Hierbij moet onderscheid gemaakt worden tussen enerzijds factoren die een bestaand astma bronchiale instabiel kunnen maken en anderzijds ziektebeelden die wat betreft hun presentatie lijken op astma bronchiale. Wij presenteren een patiënte met het klinisch beeld van instabiel astma bronchiale, sinusklachten en eosinofilie in het perifere bloed. Na uitgebreide analyse blijkt er sprake te zijn van het churg-strauss-syndroom.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:57-62)*

### Summary

The differential diagnoses of uncontrolled asthma are many and can be divided into two major groups. One group consists of factors that can destabilize asthma. The other group includes diseases that can mimic asthma. In this paper a patient is presented with uncontrolled asthma, sinusitis en blood eosinophilia. After thorough analysis Churg-Strauss syndrome as underlying cause for 'uncontrolled asthma' is diagnosed.

### Inleiding

Astma bronchiale is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een chronische ontsteking van de luchtwegen waarbij vele cellen een rol spelen. Deze chronische inflammatoire conditie is geassocieerd met bronchiale hyperreactiviteit waardoor recidiverende perioden met piepen, kortademigheid en hoesten kunnen optreden, voornamelijk in de nacht en vroege ochtend. Deze episoden ontstaan door

een variabele luchtwegobstructie die, spontaan of na behandeling, gedeeltelijk of geheel reversibel is.<sup>1</sup>

Het doel van astmabehandeling is om controle te hebben en te houden over de klinische manifestaties van astma voor een lange periode. Als astma goed onder controle is, worden exacerbaties voorkomen, hebben patiënten overdag en 's nachts geen klachten en kunnen zij fysiek actief blijven. De mate van astma-

**Auteurs:** mw. drs. N.M. Verheijen, aios afdeling Longziekten en dhr. dr. F.W.J.M. Smeenk, longarts, Catharina ziekenhuis, Eindhoven. Correspondentie graag richten aan: mw. drs. N.M. Verheijen, aios afdeling Longziekten, Catharina ziekenhuis, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven. E-mail: N\_Verheijen@yahoo.com.

**Belangenconflict:** geen gemeld.

**Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

**Tabel 1. Mate van controle van astmasymptomen.**

Kenmerken	Astma onder controle	Astma gedeeltelijk onder controle	Astma niet onder controle
symptomen overdag	geen ( $\leq 2$ per week)	$> 2$ per week	indien drie of meer kenmerken aanwezig zijn in één week
beperking van activiteiten	geen	aanwezig	
nachtelijke dyspneu	geen	aanwezig	
gebruik van rescuemedicatie	geen ( $\leq 2$ per week)	$> 2$ per week	
longfunctie (PEF of FEV <sub>1</sub> )	normaal	$< 80\%$ van voorspeld of van beste persoonlijke waarde	

Bron: <http://www.ginasthma.org>.

controle kan op basis van de anamnese worden vastgesteld (zie *Tabel 1*); daarbij kan de *Asthma Control Questionnaire*<sup>1,2</sup> behulpzaam zijn.

Wanneer sprake is van instabiel astma dient men zich af te vragen of de patiënt therapietrouw is, of er factoren zijn die het astma kunnen instabiliseren zoals continue expositie aan inhalatieallergenen, dan wel niet-allergische specifieke prikkels, of dat er mogelijk andere triggerfactoren een rol spelen zoals chronische rinosinitisklachten dan wel refluxproblematiek. Als men deze factoren heeft uitgesloten, de patiënt ingesteld is op ogenschijnlijk adequate therapie en de medicatie naar behoren gebruikt, dient men zich af te vragen of de diagnose astma wel correct is.<sup>3</sup> Dit laatste kan bijvoorbeeld het geval zijn bij het churg-strauss-syndroom (CSS). De eerste presentatie hiervan is vaak een astma-achtig syndroom met typische klachten van atopie, sinusitis en wisselende benauwdheid met piepen. Dit artikel richt zich op het CSS als verklaring voor een klinisch beeld van instabiel astma. *Tabel 2* geeft een differentiaaldiagnose van instabiel astma.

Patiënte A is een 44-jarige vrouw, die zich voor het eerst in 2005 poliklinisch presenteert met hoestklachten. Zij heeft nooit gerookt. Er is sprake van chronische rinorroe en een belaste familieanamnese voor astma. Bovendien zijn er anamnestiche aanwijzingen voor bronchiale hyperreactiviteit. Dit wordt later bevestigd met een positieve histamineprovocatietest. De PC<sub>20</sub> voor histamine is 2,6 mg/ml. De flowvolumecurve is normaal, evenals de diffusie-

capaciteit. Nadere analyse toont verder een sensibilisatie voor huisstofmijt en een eosinofilie in het perifere bloed van 1,89/nL (26% van het totaal aantal leukocyten). Op basis van deze gegevens wordt de diagnose allergisch asthma bronchiale vermoed. Na start van behandeling met inhalatiecorticosteroiden en sanering van de thuisomgeving gaat het beter met patiënte en wordt haar astma stabiel. Zij heeft dan nauwelijks nog klachten.

Echter, van 2006 tot 2008 treden opnieuw exacerbaties en sinusitisklachten op, waarvoor zij behandeld moet worden met orale prednisolonstootkuren. In verband met de recidiverende sinusitisklachten ondergaat zij een poliepectomie. Het histologisch onderzoek van deze poliep toont een inflammatie met uitgebreide eosinofiele infiltratie. Haar astma verbetert helaas niet ondanks de poliepectomie. Bovendien blijft er sprake van een eosinofilie (0,99/nL, 13%) in het perifere bloed. *Tabel 3* op pagina 60 toont de differentiaaldiagnose van een perifere eosinofilie. Op basis van het instabiel astma met perifere eosinofilie en sinusitisklachten wordt gedacht aan de mogelijkheid van het bestaan van het CSS. Hiervoor wordt nadere diagnostiek ingezet: een hogeresolutie-CT-scan van de thorax toont infiltratieve afwijkingen paramediastinaal rechts. Een bronchoalveolaire lavage (BAL) wordt verricht. De differentiatie van het lavaat van het alveolaire compartiment laat een volgende celverdeling zien: 17% eosinofielen, 70% macrofagen, en 13% lymfocyten. Er is dus sprake van een eosinofilie in het lavaat bij verder een normale celverdeling. De ANCA-bepaling (antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen) ten slotte blijkt negatief. Anamnestiche

**Tabel 2. Differentiaaldiagnose instabiel astma.**

Oorzaken die astma in stand houden/verergeren	Andere diagnoses met klinische verschijnselen van instabiel astma
allergeenexpositie	COPD
allergische rinitis	hartfalen
sinusitis	bronchiëctasieën
gastro-oesofageale reflux	cystic fibrose
infecties	allergische bronchopulmonale aspergillose
slechte therapietrouw	churg-strauss-syndroom
	extrinsieke allergische alveolitis
	sarcoïdose
	stembanddisfunctie
	aspiratie
	geïnhaleerd vreemd lichaam
	tracheobronchomalacie
	tumoren in of met compressie op centrale luchtwegen
	bronchiale amyloïdose

Bron: American Thoracic Society 2000.<sup>3</sup>

blijkt patiënte klachten te hebben ontwikkeld van tintelingen en een doof gevoel in de rechterhand. Een EMG toont sensore stoornissen. Deze afwijkingen kunnen volgens de neuroloog geduid worden als een beginstadium van een mononeuritis. Omdat patiënte nooit huidafwijkingen heeft gehad werd er geen huidbiopt verricht. Overleg met de patholoog over het histologisch onderzoek naar de neuspoliep leert dat dit kan passen bij het CSS, maar niet specifiek is.

Met de genoemde bevindingen (astma, eosinofilie, infiltratieve afwijkingen, een mononeuritis, sinusafwijkingen en eosinofiele infiltratie) voldoet onze patiënte aan de criteria voor het CSS zoals opgesteld door het American College of Rheumatology.<sup>4</sup> Daarom werd zij behandeld met prednisolon 1 dd 40 mg gedurende vier weken, waarna dit werd afgebouwd tot een onderhoudsbehandeling van 5 mg na zes maanden. Met deze behandeling verbeterden de klachten. Patiënte blijft tot op heden steroïdafhankelijk, waarbij de dagelijkse dosis prednisolon afhankelijk van de mate van klachten wisselt tussen 2,5 en 10 mg.

### Churg-strauss-syndroom

Churg-strauss-syndroom (CSS) is een vasculitis van de kleine bloedvaten, die zich meestal presenteert tussen het 40e en 65e levensjaar. De meest aangedane organen zijn longen, huid en zenuwstelsel, hoewel ieder orgaan in principe betrokken kan zijn.<sup>5,6</sup> De geschatte prevalentie in de algemene populatie is 10,7-13 patiënten per miljoen inwoners.<sup>7</sup> Harrold et al. maakten een schatting van de incidentie van churg-strauss-syndroom in een groot cohort van personen die astmamedicatie gebruikten en vonden daarbij een overall-incidentie van 34,6 per miljoen persoonsjaren.<sup>8</sup>

Over de etiologie van CSS is weinig bekend. Het wordt in de literatuur genoemd als een mogelijke complicatie van de behandeling met leukotriënantagonisten (bijvoorbeeld montelukast) voor astma. CSS openbaart zich dan vooral na het starten van een leukotriënantagonist als 'add on'- medicatie bij een moeilijk te behandelen astma, dat vaak oraal corticosteroïdafhankelijk is. Het doel van het toevoegen van montelukast is het afbouwen van de dosis orale corticosteroïden. Het ontstaan van CSS in deze

**Tabel 3. (Long)andoeningen met eosinofilie in het perifere bloed.**

astma
acute of chronische eosinofiele pneumonie
allergische bronchopulmonale aspergillose
churg-strauss-syndroom
hypereosinofiel syndroom
wegener-granulomatose
microscopische polyangiitis
overig: parasitaire infecties, medicamenteus, maligniteiten
Bron: Katzenstein 2000 <sup>5</sup> , Pagnoux 2010 <sup>6</sup> .

**Tabel 5. Five-factor score.**

cardiale betrokkenheid
gastro-intestinale betrokkenheid (bloeding, perforatie, infarcting of pancreatitis)
nierinsufficiëntie (plasmacreatinine >141/l)
proteïnurie (>1 g/dg)
betrokkenheid van centraal zenuwstelsel
0=geen factor aanwezig; 1=1 factor aanwezig; 2=2 of meer factoren aanwezig. Bron: Guillevin et al. 1996 <sup>12</sup> .

fase is in de literatuur uitgebreid beschreven, waarbij het de vraag is of CSS dan een complicatie is van de leukotrienantagonisten of gezien moet worden als een uiting van de onderliggende aandoening die weer manifest wordt bij het afbouwen van de steroïden.<sup>5,6</sup> In tegenstelling tot asthmal bronchiale komt CSS zelden familiair voor.<sup>6</sup>

In het ziektebeloop van CSS zijn drie opeenvolgende fasen te herkennen: allereerst een prodromale fase waarin er sprake is van atopie, astma, allergische rinitis en neuspoliepen. Deze fase wordt gevolgd door de eosinofiele fase waarin een verhoogd IgE en eosinofilie (> 1,5 /nL) van het perifere bloed worden gezien met infiltratie van eosinofielen in organen. De laatste fase is een vasculitis van kleine bloedvaten met cutane purpura en subcutane noduli. In deze fase kan er klinisch sprake zijn van specifieke con-

**Tabel 4. Criteria voor classificatie van een vasculitis als churg-strauss-syndroom (vier criteria moeten aanwezig zijn).**

astma
eosinofilie in het perifere bloed (>10% van totaal aantal leukocyten)
mono- of polyneuropathie
pulmonale infiltraten
afwijkingen van paranasale sinussen
extravasale eosinofiele infiltraten bij biopsie
Bron: Masi et al. 1990 <sup>4</sup> .

stitutionele klachten zoals malaise, gewichtsverlies en koorts.<sup>5,6</sup>

Astmaklachten zijn bij een patiënt met CSS dus vaak een eerste presentatie. Patiënten worden aanvankelijk dan ook behandeld voor astma. In het beloop blijkt het 'astma' bij deze patiënten zich dan vaak te ontwikkelen tot het klinische beeld van een instabiel astma met persisterende luchtwegobstructie, ondanks gebruik van hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden. Orale corticosteroiden blijken in deze fase vaak nodig te zijn om het klinische beeld stabiel te houden. Andere pulmonale presentaties kunnen verspringende infiltratieve afwijkingen zijn. Alveolaire bloedingen zijn zeldzaam.<sup>6</sup>

Alle orgaansystemen kunnen aangedaan zijn bij CSS: huid (40-75%), zenuwstelsel (50-80%), nieren (5-30%) en maag-darmstelsel (10-40%). De belangrijkste complicatie met de hoogste mortaliteit bij CSS is cardiale betrokkenheid met hartfalen of ritmestoornissen.<sup>5,6,9,10</sup>

De meeste symptomen van CSS zijn terug te voeren op schade ten gevolge van een vasculitis. In de huid kunnen deze leiden tot purpura. Neurologisch ontstaat een perifere neuropathie door een epineurale necrotiserende vasculitis, waardoor axonale ischemie ontstaat. Bij CSS uit zich dit vaak als een mononeuritis multiplex, maar soms ook als polyneuropathie of een guillain-barrésyndroom.<sup>6</sup> Het centrale zenuwstelsel is zelden aangedaan.<sup>11</sup> Renale betrokkenheid kan zich als een necrotiserende glomerulonefritis<sup>6</sup> presenteren en gastro-intestinale verschijnselen kunnen zijn: buikpijn, diarree of bloedverlies.<sup>5,9</sup> Ook darmischemie ten gevolge van een vasculitis van de

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. CSS is een kleinevatenvasculitis, die zich kan presenteren met het klinische beeld van een instabiel astma.
2. Voor het stellen van de diagnose kan gebruik gemaakt worden van de criteria die opgesteld zijn door het American College of Rheumatology.
3. MPO-ANCA is positief bij 40-70% van de patiënten met CSS. Een negatieve uitslag sluit de diagnose echter niet uit.
4. Patiënten met tekenen van een systemische vasculitis dienen behandeld te worden met prednisolon in hoge dosering: 0,5-1,5 mg/kg. Bij een ernstige vorm (FFS $\geq$ 2) kan bovendien cyclofosfamide 2 mg/kg worden toegevoegd aan de behandeling.

mesenterieële vaten kan voorkomen.<sup>5</sup> Gastro-intestinale symptomen presenteren zich meest tijdens een actieve vasculitis.<sup>11</sup>

Er bestaat geen specifieke diagnostische test voor CSS. Voor het stellen van de diagnose worden de diagnostische criteria van het American College of Rheumatology gebruikt.<sup>4</sup> Deze criteria zijn vermeld in *Tabel 4*. Indien mogelijk wordt een biopsie genomen van een betrokken orgaan of een EMG verricht bij verdenking op een neuropathie.<sup>10</sup> Van belangrijke aanvullende waarde is een positieve myeloperoxidase (MPO)-ANCA (40-70% van de patiënten).<sup>5</sup> Een negatieve ANCA, zoals bij onze patiënte, sluit een CSS echter niet uit. Klassieke bevindingen bij een histologisch onderzoek zijn weefselinvasie door eosinofielen, necrotiserende vasculitis en extravasculaire granulomen.<sup>5</sup>

Om de ernst en uitgebreidheid van de vasculitis te bepalen dienen nierfunctie, cardiale screening en een anamnese naar een mogelijke neuropathie te worden verricht. Er bestaat een scoringssysteem, de 'five-factor score' (FFS) om de ernst van een vasculitis in te schatten; zie hiervoor *Tabel 5*.<sup>12</sup> Deze indeling kan een leidraad zijn voor het instellen van de therapie. Behandeling van CSS bestaat primair uit een hoge dosering corticosteroiden (1 mg/kg) gedurende 6-12 weken of tot remissie wordt bereikt.<sup>9</sup> Daarna kan de dosis over een periode van 12-18 maanden worden afgebouwd.<sup>11</sup> Veel patiënten blijven een onderhoudsdosering nodig hebben.<sup>8</sup> Indien belangrijke orgaan-systemen (hart, nier, centraal zenuwstelsel, maag-darmkanaal) zijn aangedaan, kan cyclofosfamide 2 mg/kg worden toegevoegd.<sup>6,9,11</sup> Bij een FFS van 2 of meer dient men behandeling met cyclofosfamide

te overwegen. Dit geldt ook voor een FFS van 1 en cardiale betrokkenheid of betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel, vanwege een verhoogd mortaliteitsrisico.<sup>6</sup> Gebruik van andere immunomodulerende middelen zoals methotrexaat, azathioprine en rituximab heeft blijkens de literatuur een wisselend resultaat. Pagnoux et al. en Guillevin et al. geven hiervan een mooi overzicht.<sup>6,12</sup> De meeste onderzoeken betreffen casereports of prospectieve trials met kleine aantallen en zonder controlegroep.

Hoewel steroiden over het algemeen een goed resultaat hebben bij de behandeling van CSS, blijft twee derde van de patiënten steroidafhankelijk, met name vanwege een instabiel astmatisch beeld met perifere eosinofilie.<sup>6</sup> De prognose van het CSS is echter over het algemeen goed. Bij de meeste patiënten treedt remissie op. De meest voorkomende doodsoorzaak is cardiale betrokkenheid met hartfalen of een myocardinfarct.<sup>5,11</sup>

### Conclusie

Bij instabiel astma dient het CSS in de differentiaal-diagnose te staan. CSS is een kleinevatenvasculitis die zich in vrijwel ieder orgaan kan presenteren. De diagnose kan gesteld worden indien ten minste vier van de volgende criteria aanwezig zijn: astma, eosinofilie, neuropathie, pulmonale infiltraten, sinusafwijkingen, eosinofilie met een necrotiserende vasculitis met granulomen in een biopsie van een aangedaan orgaan. Behandeling geschiedt met corticosteroiden en eventueel ook cyclofosfamide op basis van de ernst van het CSS. Hoewel veel patiënten steroidafhankelijk blijven, is de prognose over het algemeen goed.

## Referenties

1. *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Beschikbaar via: <http://www.ginasthma.org>.*
2. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
3. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
5. Katzenstein A. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol* 2000;114:767-72.
6. Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med* 2010;9:243-52.
7. Guillevin L, Dunogué, Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome.

- In: *Orphan lung diseases. European Respiratory monograph* 54, December 2011.
  8. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32:1076-80.
  9. Klaasen R, Born BH van den, Loffeld RJJF, et al. Vasculitis bij het syndroom van Churg-Strauss. Behandeling met glucocorticoiden alleen is niet afdoende. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2170.
  10. Cohen Tervaert J, Stegeman CA. Churg-strauss syndroom: diagnose en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3140.
  11. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-71.
  12. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28.
- Ontvangen 8 februari 2012, geaccepteerd 26 maart 2012.

### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE REPLAGAL®

SAMENSTELLING: 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg agalsidase alfa

FARMACEUTISCHE VORM: Concentraat voor oplossing voor infusie

FARMACOLOGISCHE GROEP: A15AB03 agalsidase alfa

Indicaties en Dosering: Replagal is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α-galactosidase A). Replagal wordt om de andere week (één week overslaan) toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht middels een intraveneus infuus gedurende 40 minuten. **Ouderen:** Er geen onderzoeken zijn bij patiënten ouder dan 65 jaar.

**Patiënten met leverfunctiestoornissen:** Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. **Patiënten met nierfunctiestoornissen:** Geen aanpassing van de dosis nodig. **Kinderen:** De ervaring bij kinderen is beperkt. Er kan op dit moment geen doseringsschema voor kinderen (0-6 jaar) worden aanbevolen omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet voldoende zijn vastgesteld. Door de beperkte klinische gegevens bij kinderen van 7-18 jaar is een aanbeveling voor een optimaal doseringsschema momenteel niet mogelijk. Omdat zich in de 6 maanden onderzoek waarin Replagal 0,2 mg/kg aan deze populatie werd toegediend geen veiligheidsproblemen voordeden, wordt dit doseringsschema voor kinderen van 7-18 jaar voorgesteld.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor de toe te voegen stoffen of één van de andere hulpstoffen.

Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

13,7% van de volwassen patiënten die in klinisch onderzoek met Replagal werden behandeld, kreeg last van idiosyncratische reacties die met infusietoediening samenhangen. Vier van 17 (23,5%) pediatrische patiënten >7 jaar die aan klinische onderzoeken deelnamen, kregen ten minste één infusiereactie gedurende een behandelingsperiode van 4,5 jaar (gemiddelde duur van circa 4 jaar). Drie van 8 (37,5%) pediatrische patiënten <7 jaar kregen ten minste één reactie gerelateerd aan de infusie gedurende een gemiddelde observatieperiode van 4,2 jaar. De meest voorkomende symptomen zijn rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, pyrexie, roodheid in het gezicht en vermoedheid. Slechts zelden zijn ernstige infusiereacties gemeld. De gerapporteerde symptomen waren onder meer pyrexie, rillingen, tachycardie, urticaria, misselijkheid/overgeven, angioneurotisch oedeem met opgezette keel, stidior en een geweligen tong. Andere infusiegeïndeerde symptomen zijn onder meer duizeligheid en hypotensie. Een beoordeling van cardiale gebeurtenissen toonde aan dat infusiereacties in verband kunnen worden gebracht met hemodynamische stress, wat cardiale gebeurtenissen tot gevolg heeft bij patiënten met reeds bestaande cardiale manifestaties die veroorzaakt worden door de ziekte van Fabry. De aanwezig van infusiegeïndeerde bijwerkingen trad over het algemeen in de eerste twee tot vier maanden na het begin van de behandeling met Replagal op, hoewel ook een latere aanvang (na 1 jaar) werd gemeld. Deze bijwerkingen namen in de loop der tijd af. Indien er lichte of matige acute idiosyncratische reacties optreden, moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen en moeten de vereiste handelingen worden verricht. Het infuus kan tijdelijk (vijf tot tien minuten) worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen, waarna het infuus opnieuw kan worden gestart. Als de effecten licht en van voorbijgaande aard zijn, hoeft er geen medische zorg te worden geboden en hoeft het infuus niet te worden onderbroken. Daarnaast voorkomen orale of intraveneuze behandeling vooraf met antihistaminen en/of corticosteroïden, 1 tot 24 uur voor het infuus, mogelijk het voorkomen van daaropvolgende afweereacties in die gevallen waar de symptomen behandeld moesten worden.

Allergische overgevoeligheidsreacties: Zoals bij alle intraveneuze eiwitproducten kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Bij ernstige allergische of anafylactische reacties moet de toediening van Replagal onmiddellijk worden gestopt en een adequate behandeling wordt ingesteld, overeenkomstig de geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling.

IgG-antistoffen tegen het eiwit: Zoals bij alle farmaceutische eiwitproducten, kunnen patiënten IgG-antistoffen tegen het eiwit ontwikkelen. Bij ongeveer 24% van de mannen die met Replagal werden behandeld werd de ontwikkeling van een lage titer IgG-antistoffen waargenomen. Op basis van de beperkte gegevens is vastgesteld dat dit percentage bij de mannelijke pediatrische populatie lager is (7%). Deze IgG-antistoffen lijken zich ongeveer drie tot twaalf maanden na behandeling te ontwikkelen. Na 12 tot 54 maanden behandeling werden bij 17% van de met Replagal behandelde patiënten nog steeds antistoffen aangetroffen, terwijl bij meer dan 7% aanwijzingen waren voor de ontwikkeling van immunologische tolerantie gebaseerd op het na verloop van tijd verwijderen van de IgG-antistoffen. Bij de resterende 76% bleef de uitslag van de test op antistoffen gedurende de gehele behandelingsperiode negatief. Bij pediatrische patiënten >7 jaar, teste 1/16 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa tijdens het onderzoek. Bij deze patiënt werd er geen toename vastgesteld van de incidentie van bijwerkingen. Bij pediatrische patiënten <7 jaar, teste 0/7 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa. Er zijn geen IgG-antistoffen ontdekt bij patiënten die met Replagal werden behandeld.

Patiënten met een nierfunctiestoornis: Een omvangrijke nierbeschadiging kan de reactie van de niereen op de enzymvervangende therapie beperken, wat mogelijk het gevolg is van de onderliggende irreversibele pathologische veranderingen. In dergelijke gevallen blijft het verlies van de nierfunctie binnen het bereik dat op grond van de natuurlijke progressie van de ziekte mag worden verwacht.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Replagal mag niet toegediend worden samen met chloroquine, amidoindol, benzoïne of pentamine omdat deze stoffen de activiteit van intracellulaire α-galactosidase kunnen inhiberen. Omdat α-galactosidase A zelf een enzym is, is het onwaarschijnlijk dat door cytochrom P450 gemiddelde interactie optreedt.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding: Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen en aan vrouwen die borstvoeding geven.

Besluitvorming van de rijsaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen: Replagal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijsaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen: De meest gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerd en traden in klinisch onderzoek naar Replagal bij 13,7% van de volwassen patiënten op. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: hoofdpijn, blozen, misselijkheid, rillingen, pyrexie, pijn en ongemak, vermoedheid. Vaak voorkomend: periferie oedeem, duizeligheid, dyspnoe, neuropathische pijn, tremor, hypersomnie, hypotensie, parasthesie, verhoogde tranusdroductie, tintinnus, verergerde tintinnus, tachycardie, hartdoppen, hoesten, heesheid, opgezette keel, dyspnoe, nasofaryngitis, faryngitis, toegenomen leefschaadiging, missie, diarree, overgeven, buikpijn/buikklachten, acne, erythem, pruritus, uitslag, livido reticularis, skeletpijncijlachten, myalgie, rugpijn, pijn aan ledematen, perifere zwelling, atragalie, gewichtszwelling, toegenomen vermoedheid, zich warm voelen, het hoofd hebben, asthenie, pijn op de borst, drukkend gevoel op de borst, gepatchige ziekteverschijnselen, uitslag op de injectieplaats, malaise, tragere corneale reflex. Soms voorkomend: pansomie, angioneurotisch oedeem, urticaria, zich zwaar voelen.

Verpakking: 1 of 10 flacons van 5 ml. Prijs zie z-index. Bewaren: opslag: 2 jaar. Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Wettelijke categorie: UR, NUMMER VAN DE VERGUNNING: EU/1/01/189/001-006. Datum revisie: juli 2010. Meer informatie, inclusief de volledige productinformatie is verkrijgbaar bij: Shire Human Genetic Therapies AB, Svärögatan 11D, 182 33 Danderyd, Sweden.

Bijwerkingen dienen te worden gerapporteerd.

Bijwerkingen dienen te worden gerapporteerd aan: Shire Human Genetic Therapies AB

Tel: +44 (0) 1256 894 000

Fax: +44 (0) 1256 894 151

E-mail: [GlobalPharmacovigilance@shre.com](mailto:GlobalPharmacovigilance@shre.com)



Postbus 60022  
1320 AA Almere  
T 036 539 78 40  
F 036 539 78 41  
[www.alk-abello.nl](http://www.alk-abello.nl)  
[www.jext.nl](http://www.jext.nl)



designed for life