

Positionering van de geregistreerde nieuwe anti-epileptica

T R E F W O O R D E N

EPILEPSIE; ANTI-EPILEPTICA; WERKZAAMHEID; FARMACOKINETIEK; POLYTHERAPIE; BIJWERKINGEN; KEUZE-CRITERIA.

door C.L.P. Deckers, W.O. Renier, A. Keyser, Y.A. Hekster

Samenvatting

Van de recent ontwikkelde anti-epileptica zijn momenteel vier preparaten in Nederland geregistreerd. In dit artikel worden de werkzaamheid, bijwerkingen, farmacokinetische eigenschappen en criteria voor het maken van een keuze van deze vier middelen besproken. Helaas zijn de gegevens, nodig voor registratie van een anti-epilepticum, onvoldoende om inzicht te krijgen in de mogelijke positionering van deze middelen. Over het algemeen kan men stellen dat bij de behandeling van refractaire epilepsie oxcarbazepine en lamotrigine een goede aanvulling zijn op het huidige arsenaal, terwijl felbamaat en sinds kort ook vigabatrine vanwege ernstige bijwerkingen laatste keuze middelen zijn.

Inleiding

Na bijna 20 jaar stilte op het gebied van de anti-epileptica is er in de afgelopen jaren een aantal nieuwe producten ontwikkeld, waarvan een viertal reeds in Nederland zijn geregistreerd. De eerste vraag die moet worden gesteld is of er wel behoefte is aan nieuwe middelen. Met de 'klassieke' of 'referentie' middelen, zoals valproaat en carbamazepine in monotherapie kan ongeveer 70% van de nieuwe epilepsie-patiënten met goed resultaat behandeld worden en van de overige 30% zal 10% baat hebben bij combinatietherapie.¹ Behalve die 20% die niet goed reageert op deze behandeling, verdragen sommige patiënten deze anti-epileptica niet goed. In een Brits onderzoek waar volwassenen met

'adult onset epilepsy' met hetzij valproaat hetzij carbamazepine werden behandeld bleek dat in de eerste zes maanden 10% van de patiënten wegens bijwerkingen van het geneesmiddel moest stoppen.² Daarom bestaat zeker behoefte aan nieuwe middelen die meerwaarde hebben voor wat betreft aanvalscontrole en/of verdraagbaarheid.

De gegevens, die nodig zijn voor registratie van een nieuw middel, zeggen echter weinig over een dergelijke meerwaarde. In eerste instantie wordt een nieuw middel alleen in add-on placebo-gecontroleerde trials getest bij moeilijk behandelbare en meestal complexe partiële epilepsie. De werkzaamheid van het anti-epilepticum in monotherapie en bij andere aanvalstypen wordt meestal pas na registratie onderzocht. Alleen wanneer middelen in monotherapie worden toegepast zijn hun specifieke bijwerkingen te beoordelen. Idiosyncratische bijwerkingen worden meestal pas ontdekt wanneer grotere aantallen patiënten het middel gebruiken. In dit artikel worden alleen de geregistreerde nieuwe middelen kort besproken op basis van de beschikbare literatuurgegevens over hun werkzaamheid en bijwerkingen en van eigen ervaring. Aanvullende gegevens zoals doseringen, gegevens over farmacokinetiek en praktische criteria voor het maken van een keuze staan vermeld in de *Tabellen 1-3 op pagina 41 en 43.*^{3,4}

Oxcarbazepine (Trileptal®)

Oxcarbazepine (OXC) werd in Nederland geregistreerd in 1994 en is een afgeleide van carbamazepine. OXC wordt in het lichaam omgezet in een monohydroxy metaboliet die de farmacologische actieve component vormt. OXC heeft een minder sterke enzym-inducerende werking dan carbamazepine, maar toch voldoende om orale anti-conceptiva minder betrouwbaar te maken.

Het indicatiegebied is analoog aan dat van carbamazepine. OXC is één van de weinige nieuwe anti-epileptica waarover enkele vergelijkende monotherapie-studies zijn gepubliceerd. In onderzoeken bij volwassenen met 'de novo' epilepsie bleek het even effectief als carbamazepine, maar iets meer mensen die carbamazepine gebruikten stopten de behandeling vanwege bijwerkingen (25% versus 14%).⁵ De aard van de bijwerkingen was overigens wel dezelfde. Bij een soortgelijk onderzoek tussen

OXC en valproaat bleken er geen significante verschillen te bestaan voor wat betreft aanvalscntrole en bijwerkingen.⁶ Het bijwerkingenprofiel verschilt niet veel van carbamazepine. OXC kan bij refractaire epilepsie makkelijker worden ingezet omdat er minder bijwerkingen optreden bij hoge doseringen dan bij carbamazepine en dus relatief hoger gedoseerd kan worden.³ Verder lijkt het bekende toxicodermie-risico bij carbamazepine-gebruik minder voor te komen bij OXC. Wanneer patiënten op carbamazepine een huiduitslag krijgen, kan men OXC proberen; bij 25% van de gevallen ontstaat kruisreactiviteit. OXC geeft vaker hyponatriëmie dan carbamazepine, maar de klinische relevantie van deze bijwerking lijkt niet groot.

Vigabatrine (Sabril®)

Vigabatrine (VGB) is in Nederland geregistreerd in 1992. Als irreversibele remmer van GABA-transaminase verhoogt VGB de beschikbaarheid van GABA bij de postsynaptische receptor. GABA-verhoging op myelumniveau kan een gunstig effect hebben op spasticiteit. Het middel heeft geen invloed op orale anti-conceptiva. Bij nierfunctiestoornissen moet rekening worden gehouden met het feit dat de stof onveranderd renaal wordt uitgescheiden. VGB wordt gebruikt bij patiënten met partiële vormen van epilepsie met of zonder generalisatie. Doseren boven de 4 gram heeft geen therapeutisch nut³ en is wellicht schadelijk. VGB is werkzaam gebleken bij symptomatische vormen van het syndroom van West en andere vormen van symptomatisch gegeneraliseerde epilepsie,³ maar kan myoclonische en absence-aanvallen oproepen of doen toenemen.⁷

Als bijwerkingen zijn vermoeidheid en sedatie beschreven, die invloed kunnen hebben op het cognitief functioneren. Over het jarenlang blokkeren van GABA-transaminase bij opgroeiende kinderen is niets bekend. Bedacht dient men te zijn op psychiatrische symptomen zoals angst, depressie en zelfs psychose, met name bij personen met een psychiatrische voorgeschiedenis. De laatste tijd wordt melding gemaakt van het optreden van concentrische gezichtsveldbeperkingen bij chronisch gebruik. Deze bijwerking zou bij 10%, misschien zelfs bij 40%, van de patiënten optreden. Met name het sluipende beloop, waardoor patiënten of ouders van kinderen met epilepsie aanvankelijk niets opmerken, en de mogelijke irreversibiliteit maken dit een zeer ernstige bijwerking. Het verdient aanbeveling bij iedere

patiënt die VGB gebruikt, perimetrie te laten verrichten. Wordt er bij een patiënt gestart met VGB, dan dient men vóór de start en vervolgens ieder halfjaar perimetrie te laten verrichten. Deze perimetrie moet aan bepaalde eisen voldoen om gezichtsvelddefecten in de (uiterste) periferie uit te sluiten.⁸ Bij jonge kinderen is een dergelijk onderzoek zeer moeilijk tot onmogelijk.

Lamotrigine (Lamictal®)

Lamotrigine (LMT) werd in Nederland geregistreerd in 1996 en is vorig jaar opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem. Het wordt door het cytochroom P450 systeem gemetaboliseerd en de bloedspiegel wordt sterk beïnvloed bij combinatietherapie. Bij gebruik met enzym-inducerende middelen zoals carbamazepine moet de dosering worden verhoogd en bij gebruik met valproaat moet de dosering worden verlaagd.

In een grote add-on trial voor refractaire partiële epilepsie bleek LMT bij 30% van de patiënten de aanvalsfrequentie met ruim 50% te reduceren.⁹ LMT is ook met carbamazepine vergeleken in een vergelijkende monotherapie-studie bij volwassen patiënten met 'de novo' epilepsie. Wat betreft effectiviteit waren er geen verschillen maar meer mensen die carbamazepine gebruikten stopten met het middel vanwege bijwerkingen (27% versus 15%).¹⁰ In een soortgelijk onderzoek werd er geen verschil in effectiviteit gevonden tussen LMT en fenytoïne monotherapie.¹¹ Recent is een onderzoek gepubliceerd waar bij mensen met partiële aanvallen LMT of valproaat eerst als add-on medicatie werd geïntroduceerd en daarna als monotherapie werd voortgezet.¹² Er bleek dat iets meer patiënten met LMT de monotherapie-periode voltooiden, terwijl er geen duidelijke verschillen in ernstige bijwerkingen waren.

Eén van de voordelen van LMT zou kunnen zijn dat het tevens voor gegeneraliseerde aanvalstypen geprobeerd kan worden, zoals voor moeilijk behandelbare absence-aanvallen, en als adjuvante behandeling van het syndroom van Lennox-Gastaut bij kinderen vanaf 6 jaar bij falen van andere therapie.¹³ Er zijn echter gevallen van gegeneraliseerde epilepsie gepubliceerd bij wie LMT mogelijk een exacerbatie van myoclonische aanvallen veroorzaakt.⁷ Bij patiënten met moeilijk behandelbare partiële of gegeneraliseerde epilepsie zijn soms goede resultaten beschreven van de combinatie van LMT met valproaat, met topiramaat of met vigabatrine.¹⁴

Tabel 1. Doseringen van anti-epileptica voor volwassenen.

Middel	Startdosis (mg/dag)	Ophoging (mg/dag)	Meest gebruikte dosering	Range van onderhoudsdosis (mg/dag)	Aantal giften per dag
Oxcarbazepine	300	met 150-300 elke 3 dagen	900	600-1800	2-3
Vigabatrine	1000	met 1000 elke week	2000	max. 4000	1-2
Lamotrigine	25	met 25 gedurende volgende 2 weken	300	100-600	1-2
Lamotrigine met natriumvalproaat	25 mg iedere tweede dag in 1 gift gedurende de eerste 2 weken	25 mg/dag in 1 gift gedurende volgende 2 weken	niet duidelijk	100-200	2
Lamotrigine met enzym-inducerende anti-epileptica	50	met 50 mg gedurende volgende 2 weken	niet duidelijk	200-400	2
Felbamaat	600-1200 mg/dag in 2-3 giften	600-1200 mg/dag iedere week	niet duidelijk	max. 3600	3-4

De bijwerkingen van LMT zijn over het algemeen mild. In een placebo-gecontroleerde add-on studie werden geen objectieve cognitieve bijwerkingen van LMT gevonden, terwijl bij sommige patiënten positieve effecten op het welbevinden werden waargenomen.^{15,17} LMT-gebruikers rapporteerden echter vaker ataxie, diplopie, misselijkheid, braken, wazig zien, faryngitis en slapeloosheid. Verder zijn een aantal patiënten met anemie beschreven, bij wie de anemie zich herstelde na staken van LMT. Een langzaam insluipen van de medicatie lijkt het optreden van toxicodermie terug te dringen tot percentages zoals bij carbamazepine en fenytoïne. Toevoegen van LMT kan leiden tot verergering van bijwerkingen van carbamazepine. Er bestaat discussie of dit een farmacokinetische of farmacodynamische interactie is, maar verlaging van de carbamazepine-dosis doet deze bijwerkingen verminderen.¹⁶ In zeldzame gevallen is de ontwikkeling van een Stevens-Johnson syndroom, een ernstige gedissemineerde huidafwijking, beschreven.

Felbamaat (Taloxa®)

Felbamaat werd in Nederland geregistreerd in 1995. Het kan het metabolisme van andere middelen sterk beïnvloeden en enzym-inducerende middelen kunnen de klaring van felbamaat verhogen. Het beloofde een breedspectrum anti-epilepticum te worden. Helaas is na de registratie gebleken dat het gebruik een relatief groot risico met zich meebrengt op het ontstaan van aplastische anemie en op ernstige lever-insufficiëntie. Hierdoor is het indicatiegebied teruggebracht tot de therapie-resistente vormen van Lennox-Gastaut syndroom. De dosering bij kinderen tussen 4 en 14 jaar bedraagt maximaal 45 mg/kg/dag; deze dosis wordt geleidelijk aan bereikt. Begonnen moet worden met 7,5-15 mg/kg/dag in 3 of 4 doses, waarna per twee weken 7,5-15 mg/kg kan worden toegevoegd. Frequentie controles van het bloedbeeld worden aanbevolen, alhoewel niet duidelijk is of een vroege detectie het ontstaan van levensbedreigende aandoeningen kan voorkomen.¹⁸

Nieuwe middelen in ontwikkeling

Momenteel verkeren een aantal potentiële nieuwe anti-epileptica in fase III trial-stadium, waarbij effectiviteit en bijwerkingen bij grotere groepen patiënten worden geëvalueerd. Van deze middelen noemen we topiramaat, gabapentine, tiagabine, levetiracetam en zonisamide. Informatie over deze middelen is terug te vinden in overzichtsartikelen van Natsch et al. en Dichter et al.^{4,18}

Discussie

De geregistreerde nieuwe middelen hebben bewezen als add-on middel effectief te zijn voor moeilijk behandelbare partiële epilepsie, wat meteen hun eerste indicatiegebied vormt. Geleidelijk wordt gezocht naar uitbreiding van indicaties voor monotherapie.

De laatste jaren wordt het concept van de rationele polytherapie bestudeerd, wat inhoudt dat anti-epileptica op basis van hun farmacologische eigenschappen worden gecombineerd.¹⁹ Een combinatie heeft meerwaarde als het een additief therapeutisch effect combineert met infra-additiviteit voor bijwerkingen of wanneer deze een supra-additief therapeutisch effect combineert met additiviteit voor bijwerkingen. Combinaties waarvan wordt verwacht dat ze elkaars effect versterken of aanvullen zijn bijvoorbeeld valproaat-carbamazepine, valproaat-lamotrigine, vigabatrine-lamotrigine, topiramaat-lamotrigine en vigabatrine-tiagabine.¹⁴ Er zijn nog geen goede vergelijkende studies verschenen waarin combinatietherapie van anti-epileptica wordt geëvalueerd. Momenteel is in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen klinisch onderzoek gaande naar de combinatie valproaat-carbamazepine.

Uiteraard zijn er meer criteria behalve effectiviteit waarmee men rekening moet houden bij het maken van een keuze. Interacties, orgaanfunctie-

stoornissen, toedieningsvorm en contra-indicaties spelen een rol. Bij de jonge vrouw moet men rekening houden met het mogelijk onbetrouwbaar worden van orale anticonceptiva. Over teratogene effecten van de nieuwe middelen zijn er nog te weinig gegevens om adviezen te kunnen geven.

Van de in Nederland reeds beschikbare nieuwe anti-epileptica kan men zeggen dat oxcarbazepine en lamotrigine, voor zover nu bekend, hun waarde hebben aangetoond qua werkzaamheid en bijwerkingsprofiel. Oxcarbazepine laat hogere doseringen toe, veroorzaakt minder toxicodermie en minder enzyminductie dan carbamazepine, maar is duurder. Lamotrigine heeft de vergelijking met de standaardmiddelen voor epilepsie tot op heden goed doorstaan. Sommige patiënten melden, onafhankelijk van aanvalsreductie, meer alertheid en een betere stemming. De prijs verhindert echter dat het een eerstelijnsmiddel wordt.

Conclusie

In het algemeen kan men stellen dat meer en betere klinisch-wetenschappelijke gegevens en een langduriger follow-up nodig zijn om de plaats van de nieuwkomers in de behandelingsalgoritmen voor verschillende types epilepsie duidelijk te krijgen. Felbamaat en vigabatrine zijn hiervan het bewijs. De rol van deze beide producten zal zich, gezien de frequentie van ernstige bijwerkingen, beperken tot laatste keuze-middelen bij refractaire epilepsie. Daarnaast lijkt het zinvol om ook de plaats van rationele combinaties van 'oude' en 'nieuwe' anti-epileptica te evalueren, vanwege hun mogelijke meerwaarde voor wat betreft aanvalscntrole of het optreden van bijwerkingen. Bij een combinatie van een oud en een nieuw middel zou dit tevens de kosten van behandeling verlagen.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Oxcarbazepine en lamotrigine zijn een aanvulling op het huidige arsenaal van anti-epileptica bij refractaire epilepsie vanwege werkzaamheid en tot op heden geringe toxiciteit. Een nadeel is de hoge prijs.
- 2 Felbamaat en nu ook vigabatrine vallen vanwege de frequentie van ernstige bijwerkingen alleen te overwegen als laatste keuze middelen bij refractaire epilepsie.
- 3 Er is behoefte aan evaluatie van rationele combinatie-therapieën, zeker met de komst van steeds meer nieuwe (en dure) middelen.

Tabel 2. Farmacokinetische eigenschappen van de anti-epileptica.

	Absorptie	tijd tot piek spiegel (u)	Eiwit binding (%)	Half-waarde tijd (u)	Commentaar $t_{1/2}$	Metabolisme	Route van eliminatie	Kinetiek
Oxcarbazepine	vrijwel compleet	2-4	40	MHD: 8-12 in patiënten	geen auto-inductie of accumulatie	snelle, vrijwel complete omzetting in het werkzame MHD	96% in urine; resp. 1% en 45% onveranderd OXC en MHD	lineair
Vigabatrine	vrijwel compleet	0,5-2	geen	5-8	afhankelijk van dosis	geen	onveranderd in urine	geen klinische relevantie
Lamotrigine	vrijwel compleet	1-3	55	24-31 alleen; 15 met enzym-inductoren; 59 met valproïne-zuur	zeer afhankelijk van co-medicatie	65% glucuronidering	70% in urine, grotendeels als glucuronide, slechts 10% onveranderd	lineair tot 400 mg/dag
Felbamaat	goed, enterohepatische kringloop	2-4	22-36	14-23	bij enzym-inductie korter	Inactieve metabolieten via verscheidene routes	90% in urine, 40-60% onveranderd	lineair tot 1200 mg/dag

Tabel 3. Praktische keuzecriteria.

Middel	Indicaties	Contra-indicaties	Teratogene effecten	Interacties	Voornaamste bijwerkingen naast gebruikelijke CZS bijwerkingen	Overweging
Oxcarbazepine	Partiële epilepsie +/- secundaire generalisatie	Ernstige nierfunctiestoornissen. Relatief: patiënten met zoutbeperkt dieet of medicatie die hypnatriëmie kan geven (lithium, diuretica)	Geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen in dierproeven	Minder enzym-inductie dan carbamazepine	Minder vaak huiduitslag dan CBZ (25% kruisreactie) Vaker hyponatriëmie dan CBZ	Even effectief als carbamazepine en bij hogere doseringen beter verdragen
Vigabatrine	Partiële epilepsie +/- secundaire generalisatie	Relatief: mensen met psychiatrische voorgeschiedenis; nierfunctiestoornissen	Verhoogde kans op aangeboren afwijkingen in dierproeven	Geen enzym-inductie en geen eiwitbinding	Psychoses bij mensen met psychiatrische voorgeschiedenis; gezichtsveldbeperking	Vanwege gezichtsveldbeperking is grote voorzichtigheid geboden
Lamotrigine	Alle aanvalstypen	Relatief: lever- en nierfunctiestoornissen	Geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen in dierproeven	Geen klinische relevante enzym-inductie of belangrijke eiwitbinding; zeer afh. van co-medicatie	Huiduitslag; weinig cognitieve bijwerkingen	Goed add-on middel vanwege gebrek aan bijwerkingen; ook als monotherapie te overwegen
Felbamaat	Therapieresistente Lennox-Gastaut (> 6 jr.)	Bloeddyscrasie of verstoorde leverfunctie in anamnese	Geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen in dierproeven	Inhibeert alleen CYP2C19	Slapeloosheid, gewichtsverlies, aplastische anemie, hepatitis	Vanwege aplastische anemie en hepatitis beperkte indicatie

De gegevens voor deze tabel zijn hoofdzakelijk ontleend aan 'Antiepileptic Drugs' (Raven Press, New York 1995), aan 'Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom en Medicom' (Stichting Health Base, Haarlem 1996) en aan het Farmaceutisch Kompas (Ziekenfondsraad, Amstelveen 1998).

Referenties

1. Mattson RH, Cramer JA. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:817-23.
2. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multi-centre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPI-TEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
3. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press, 1995.
4. Natsch S, Hekster YA, Keyser A, Deckers CLP, Meinardi H, Renier WO. Newer anticonvulsant drugs: role of pharmacology, drug interactions and adverse reactions in drug choice. *Drug Safety* 1997;17:228-40.
5. Dam M, Ekberg K, Loynning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly-diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
6. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinboff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451-60.
7. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
8. Redactioneel commentaar. Vigabatrine en gezichtsvelonderzoek. *Epil Bull* 1998;26:83-4.
9. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993;43:2284-91.
10. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9.
11. Beydoun A. Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38(suppl 9):21-31.
12. Gilliam F, Vasquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998;51:1018-25.
13. Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *Journal of Child Neurology* 1997;12(suppl 1):29-37.
14. Froscher W. Synergistic and additive effects of antiepileptic drugs in epileptic patients. *Epileptologia* 1998;6(suppl 2):31-42.
15. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312-22.
16. Besag FMC, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998;39:183-7.
17. Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993;34(suppl 5):31-5.
18. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-90.
19. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995;45(suppl 2):12-6.

Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. C.L.P. Deckers¹, Dr. W.O. Renier¹,
Dr. A. Keyser¹, Prof.Dr. Y.A. Hekster².**

Instituut voor Neurologie¹, Afdeling
Klinische Farmacie², Academisch
Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud

Correspondentie gaarne richten aan:
Drs. C.L.P. Deckers

Instituut voor Neurologie,
Academisch Ziekenhuis Nijmegen,
Postbus 9101,
6500 HB Nijmegen.